



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713806-7 A2**

(22) Data de Depósito: 11/06/2007  
(43) Data da Publicação: 06/11/2012  
(RPI 2183)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 413/12  
A61K 31/422  
A61P 27/06

(54) **Título:** LACTÂMICOS GAMA SUBSTITUÍDOS  
COMO AGENTES TERAPÊUTICOS

(30) **Prioridade Unionista:** 14/06/2006 US 60/804680

(73) **Titular(es):** Allergan Inc

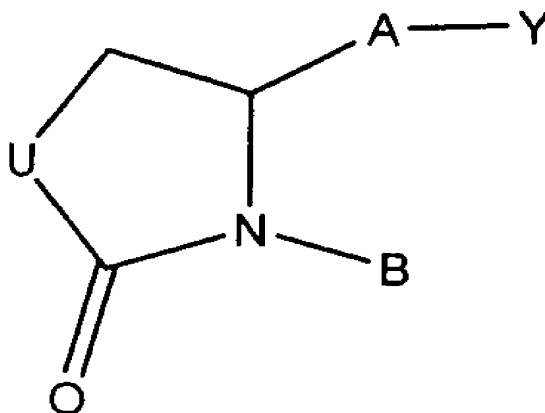
(72) **Inventor(es):** David W. Old

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemens, Bigler &  
Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007070831 de  
11/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/146856de  
21/12/2007

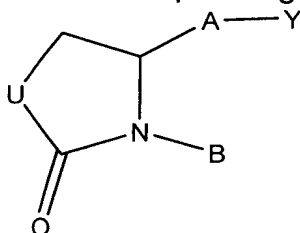
(57) **Resumo:** LACTÂMICOS GAMA SUBSTITUÍDOS COMO AGENTES TERAPÊUTICOS. A presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmacologicamente aceitável é descrito aqui a seguir. Y, A e B são como descrito aqui. Métodos, composições e medicamentos relacionados a esses compostos são também descritos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "LACTÂMI-  
COS GAMA SUBSTITUÍDOS COMO AGENTES TERAPÊUTICOS".

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Compostos são descritos aqui a seguir tendo a fórmula



5

ou um sal ou pró-fármaco dos mesmos farmaceuticamente aceitável;  
em que Y é grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do  
mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou  
um éter da mesma compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um  
grupo funcional tetrazolila;

10

A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2  
átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-$   
 $(CH_2)_o-$  em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de  
1 a 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído com S ou O;

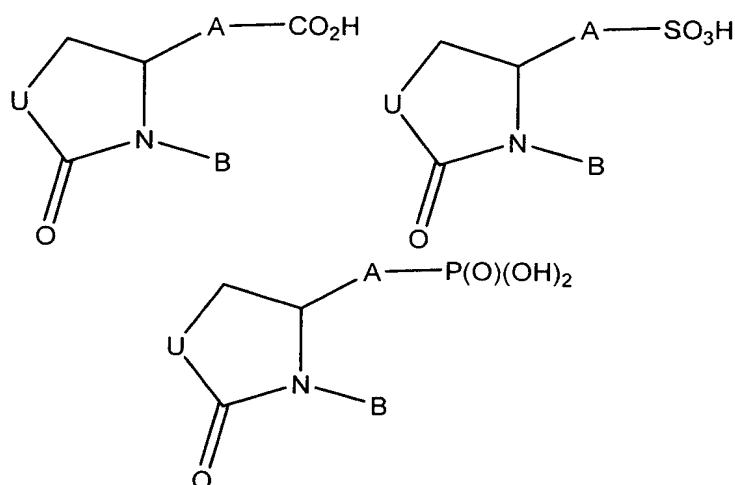
15 U é O, S,  $NR^1$ , em que  $R^1$  é H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-7}$  acila, benzoíla, bifenilacila,  
 $C_{1-6}$  sulfonila, fenilsulfonila, bifenilsulfonila, trifluorometilacila, ou trifloíla; e  
B é arila ou heteroarila.

Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo  
compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter  
da mesma compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo fun-  
cional tetrazolila.

20

Um grupo funcional de ácido orgânico é um grupo funcional ací-  
dico ou uma molécula orgânica. Embora não pretendendo ser limitante, o  
grupo funcional de ácido orgânico pode compreende um óxido de carbono,  
enxofre, ou fósforo. Dessa maneira, embora não pretendendo limitar escopo  
da invenção de nenhuma maneira, em certos compostos Y é um ácido car-  
boxílico, ácido sulfônico, ou um grupo funcional de ácido fosfônico, isto é,  
uma das estruturas apresentadas abaixo.

25

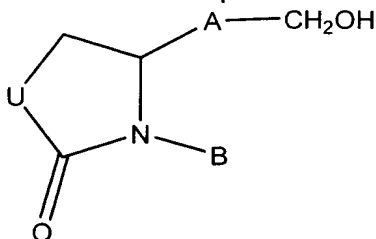


Sais de qualquer um desses ácidos, de qualquer forma farmacêuticamente aceitável, são também considerados.

Adicionalmente, uma amida ou éster de um dos ácidos orgânicos mostrados acima compreendendo até 12 átomos de carbono é também considerada. Em um éster, uma porção de hidrocarbila substitui um átomo de hidrogênio de um ácido tal como em um éster de ácido carboxílico, por exemplo  $\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{CO}_2\text{Et}$ , etc.

Em uma amida, um grupo amina substitui um OH do ácido. Exemplos de amidas incluem  $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ , e  $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$  em que  $\text{R}^2$  é independentemente H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila, fenila, ou bifenila. Porções tais como  $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$  são também amidas do ácido carboxílico não obstante o fato de que elas podem também ser consideradas como sendo amidas do ácido sulfônico  $\text{R}^2\text{-SO}_3\text{H}$ .

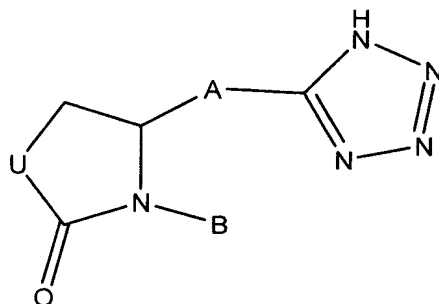
Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma, Y pode também ser hidroximetila ou um éter da mesma compreendendo até 12 átomos de carbono. Dessa maneira, os compostos que têm a estrutura apresentada abaixo são possíveis.



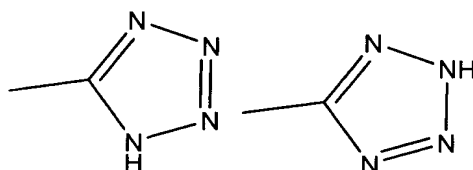
Adicionalmente, os éteres desses compostos são também possíveis. Um

éter é um grupo funcional em que um hidrogênio de uma hidróxila é substituído por carbono, por exemplo, Y é  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$  etc.

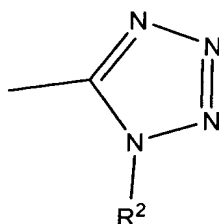
- Finalmente, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma, Y pode ser um grupo funcional tetrazolila, tal como os compostos que têm uma estrutura de acordo com a fórmula abaixo.



Um grupo funcional tetrazolila insubstituído tem duas formas tautoméricas, que podem rapidamente interconverterem-se em meio aquoso ou biológico, e são desta maneira equivalentes um ao outro. Esses tautômeros são mostrados abaixo.



- Adicionalmente, se  $\text{R}^2$  é  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquila, fenila, ou bifenila, outras formas isoméricas do grupo funcional tetrazolila tais como a que é mostrada abaixo são também possíveis, insubstituído e hidrocarbila substituída tetrazolila até  $\text{C}_{12}$  são considerados estando dentro do escopo do termo "tetrazolila."



- Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma, em uma modalidade, Y é selecionado do grupo que consiste em  $\text{CO}_2(\text{R}^2)$ ,  $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^2$ ,

tetrazolila-R<sup>2</sup>; em que R<sup>2</sup> é independentemente H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, fenila, ou bifenila.

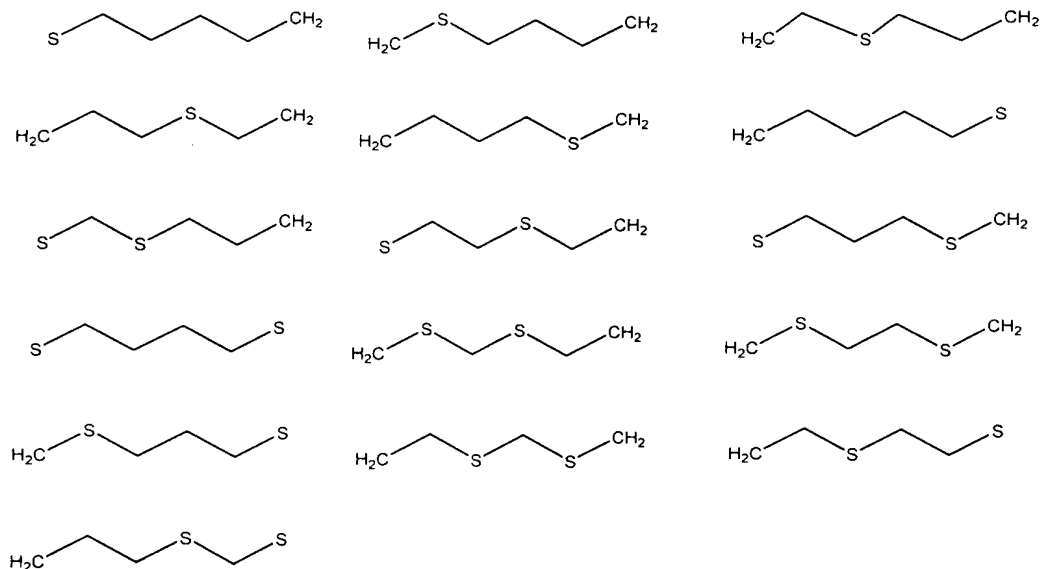
Em outra modalidade Y não é CONH-fenila ou CONH-cicloexila.

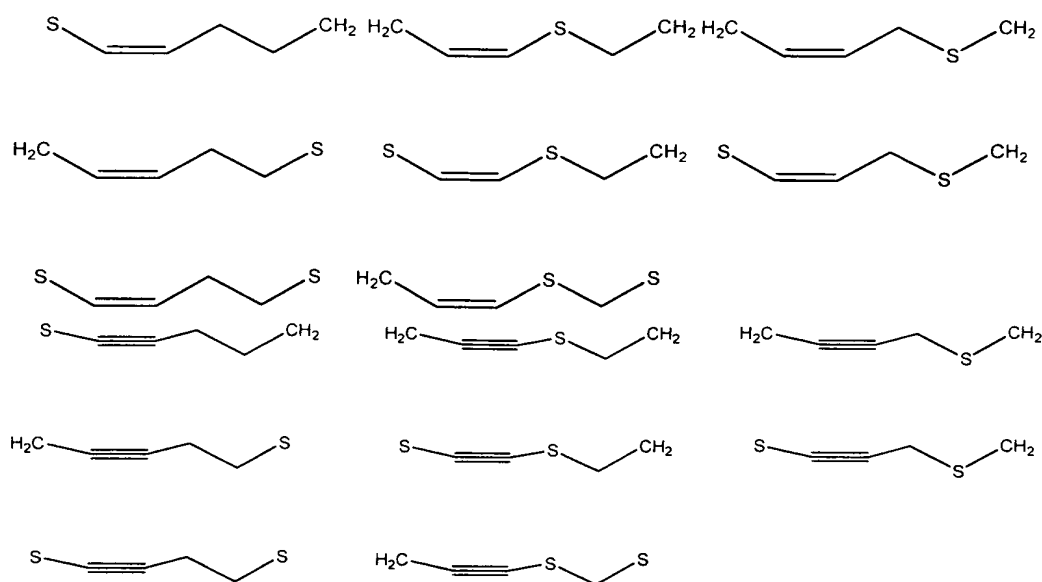
Com relação à identidade de A descrita nas estruturas químicas

5 apresentadas aqui a seguir, A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituído com S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 até 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído com S ou O.

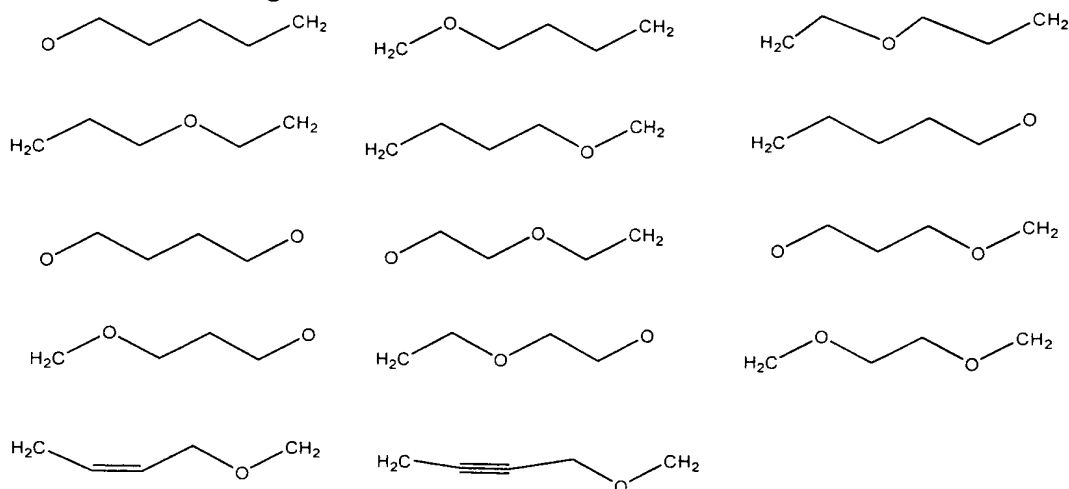
10 Embora não pretendendo ser limitante, A pode ser  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ .

Alternativamente, A pode ser um grupo que é relacionado a uma dessas três porções, em que qualquer carbono é substituído com S e/ou O. Por exemplo, não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma, A pode ser uma porção substituída de S tal como uma das a seguir ou as similares.

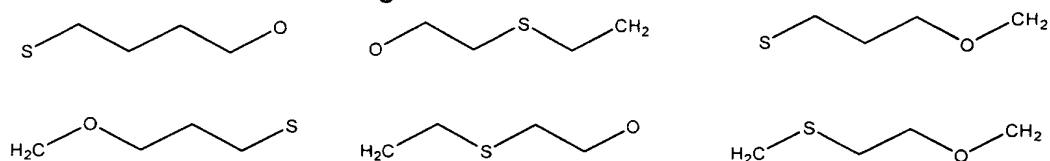




Alternativamente, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma, A pode ser uma porção substituída de O tal como uma das a seguir ou as similares.



Alternativamente, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma, A pode ter ambos, um O e um S substituído na cadeia, tal como um dos seguintes ou os similares.



Alternativamente, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma, em certas modalidades A é  $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_o-$  em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 a 4, e

em que um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O. Em outras palavras, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma, em uma modalidade A compreende de 1 a 4  $\text{CH}_2$  porções e Ar, por exemplo  $-\text{CH}_2\text{-Ar-}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ar-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-Ar-CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-Ar-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ar-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ , e os similares; ou

A compreende O, de 0 a 3  $\text{CH}_2$  porções, e Ar, por exemplo,  $-\text{O-Ar-}$ ,  $\text{Ar-CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{O-Ar-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ ,  $-\text{O-CH}_2\text{-Ar-}$ ,  $-\text{O-CH}_2\text{-Ar-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ , e os similares; ou

A compreende S, de 0 a 3  $\text{CH}_2$  porções, e Ar, por exemplo,  $-\text{S-Ar-}$ ,  $\text{Ar-CH}_2\text{-S-}$ ,  $-\text{S-Ar-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ ,  $-\text{S-CH}_2\text{-Ar-}$ ,  $-\text{S-CH}_2\text{-Ar-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-Ar-}$ , e os similares.

Em outra modalidade, a soma de m e o é de 2 a 4 em que um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O.

Em outra modalidade, a soma de m e o é 3 em que um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O.

Em outra modalidade, a soma de m e o é 2 em que um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O.

Em outra modalidade, a soma de m e o é 4 em que um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O.

Interarileno ou heterointerarileno refere-se a um anel de arila ou sistema de anel, ou um anel de heteroarila ou sistema de anel que liga duas partes de uma molécula, isto é, as duas partes são ligadas ao anel em duas posições de anel distintas. Interarileno ou heterointerarileno pode ser substituído ou insubstituído. Interarileno ou heterointerarileno insubstituído não tem substituintes diferentes das duas partes da molécula que ele conecta. Interarileno ou heterointerarileno substituído tem um ou mais substituintes em adição às duas partes da molécula que ele conecta.

Em uma modalidade, Ar é interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno, e intertiazolileno substituído ou insubstituído. Em outra modalidade Ar é interfenileno (Ph). Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph-}$ . Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma, os substituintes podem ter 4 ou menos átomos pe-

sados, ou em outras palavras, não átomos de hidrogênio. Qualquer número de átomos de hidrogênio requerido para uma substituinte particular será também incluído. Dessa maneira, o substituinte pode ser hidrocarbila, isto é a porção que consiste em somente carbono e hidrogênio tal como alquila, que tem até 4 átomos de carbono, incluindo alquila até C<sub>4</sub>, alquenila, alquini-

la, e os similares;

hidrocarbiloxi até C<sub>3</sub>;

CF<sub>3</sub>;

halo, tal como F, Cl, ou Br;

10 hidroxila;

NH<sub>2</sub> e os grupos funcionais alquilamina até C<sub>3</sub>;

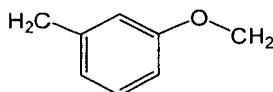
outros N ou S contendo substituintes;

e os similares.

Interarileno ou intereteroarileno substituídos podem ter um ou  
15 mais substituintes, até tantos quantos o anel ou o sistema de anel suportar, e os substituintes podem ser os mesmos ou diferentes. Dessa maneira, por exemplo, um anel de interarileno ou anel de intereteroarileno pode ser substituído com cloro e metila; metila, OH, e F; CN, NO<sub>2</sub>, de etila; e os similares incluindo qualquer substituinte concebível ou combinação de substituinte  
20 possível à luz desta descrição.

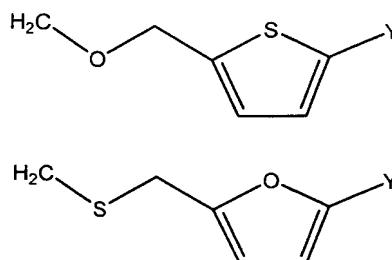
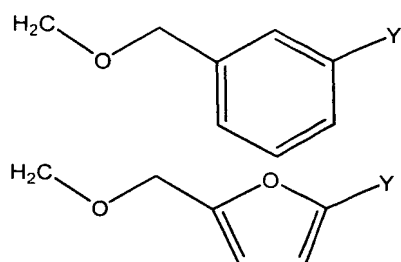
Em uma modalidade A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  em que Ar é interfenileno, a soma de m e o é de 1 a 3, e em que um CH<sub>2</sub> pode ser substituído com S ou O.

Em outra modalidade A é  $-CH_2-Ar-OCH_2-$ . Em outra modalidade  
25 A é  $-CH_2-Ar-OCH_2-$  e Ar é interfenileno. Em outra modalidade, Ar é 1,3 interarila ou intereteroarila, em que Ar ligado em 1 e 3 posições, tais como quando A tem a estrutura mostrada abaixo.



Outros exemplos de 1,3 interarila ou intereteroarila são exemplificados nos exemplos de A-Y a seguir.



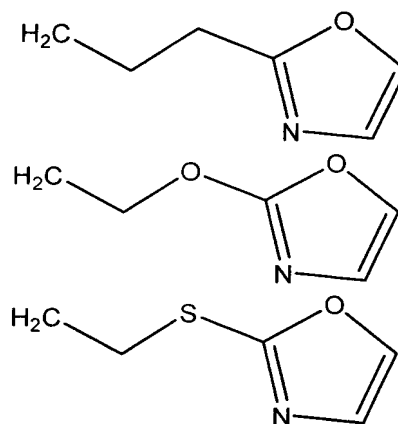
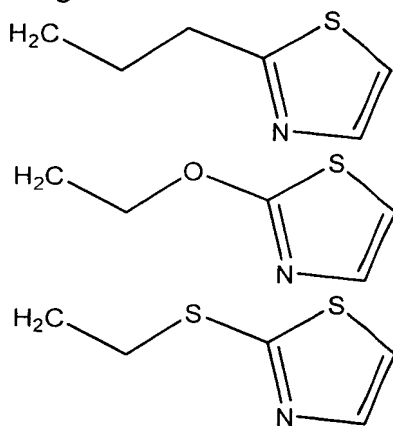


Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_6-$ , *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ , ou  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-$  em que um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O.

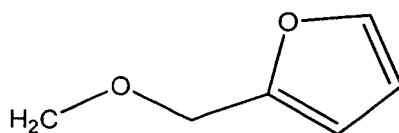
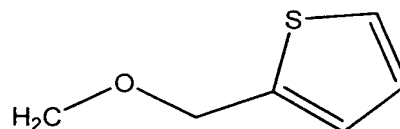
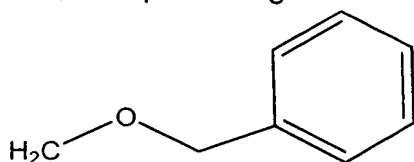
- 5 Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_6-$ , *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ , ou  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-$ .

Em outra modalidade A não é  $-(\text{CH}_2)_6-$ .

- 10 Em outras modalidades, A tem uma das estruturas a seguir, em que Y é ligado ao anel de oxazolila ou tiazolila.



Em outras modalidades A é uma das estruturas mostradas abaixo, em que Y é ligado ao anel de fenila ou heteroarila.



Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$ .

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$ .

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$ .

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4$ .

5

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4$ .

Em outra modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2$ .

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2$ .

Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ .

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ .

10

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3$ .

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2$ , em que Ph é interfenileno.

Em outra modalidade A is  $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2$ , em que mPh é *m*-interfenileno.

15

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_4$ .

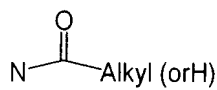
Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$ , em que Ar é 2,5-intertienileno.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$ , em que Ar é 2,5-interfurileno.

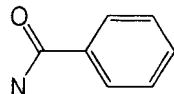
20

U é O, S,  $\text{NR}^1$ , em que  $\text{R}^1$  é H,  $\text{C}_{1-6}$  alquila,  $\text{C}_{1-7}$  acila, benzoila, bifenilacila,  $\text{C}_{1-6}$  sulfonila, fenilsulfonila, bifenilsulfonila, trifluorometilacila, ou trifloíla.

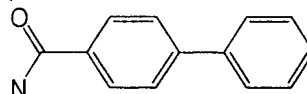
Acila, benzoíla, bifenilacila, sulfonila, fenilsulfonila, e bifenilsulfonila têm as estruturas mostradas abaixo, em que N indica o átomo de nitrogênio de U.



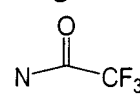
Acila



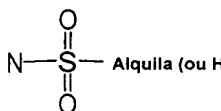
Benzoíla



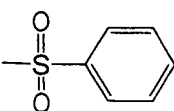
Bifenilacila



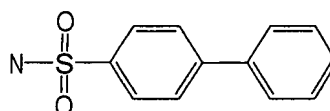
Trifluorometilacila



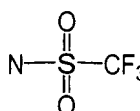
Sulfonila



Fenilsulfonila



Bifenilsulfonila

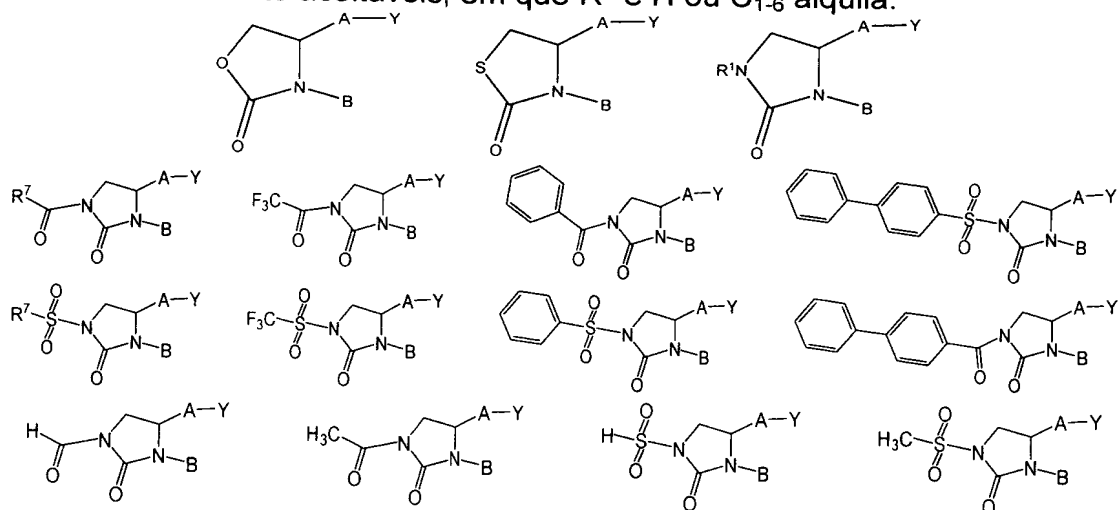


Trifloíla

25

Desse modo, os compostos de acordo com as fórmulas mostra-

das abaixo são possíveis, ou sais ou pró-fármacos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis, em que  $R^7$  é H ou  $C_{1-6}$  alquila.



Em uma modalidade,  $R^7$  é H. Em outra modalidade  $R^7$  é metila.

Em outra modalidade  $R^7$  é etila. Em outra modalidade  $R^7$  é um isômero de propila. Em outra modalidade  $R^7$  é H ou  $C_{1-3}$  alquila.

B é arila ou heteroarila.

Arila é um anel aromático insubstituído ou substituído ou sistema de anel tal como fenila, naftila, bifenila, e os similares.

Heteroarila é arila que tem um ou mais átomos de N, O, ou S no anel, isto é um carbono de anel é substituído por N, O, ou S. Embora não pretendendo ser limitante, os exemplos de heteroarila incluem tienila, piridinila, furila, benzotienila, benzofurila, imidizololila, indolila insubstituídos ou substituídos, e os similares.

Os substituintes de arila ou heteroarila podem ter até 12 átomos de não-hidrogênio cada, e tantos átomos de hidrogênio quanto necessário. Desse modo, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma, os substituintes podem ser:

Hidrocarbila, isto é uma porção que consiste em carbono e hidrogênio somente, tal como alquila, alquenila, alquinila, e os similares, incluindo hidrocarbila linear, ramificada ou cíclica, e combinações das mesmas;

Hidrocarbiloxi, significando O-hidrocarbila tal como  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ , O-cicloexila etc, até 11 átomos de carbono;

outros substituintes de éter tais como  $CH_2OCH_3$ ,  $(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$ , e os si-

milares;

substituintes de tioéter incluindo S-hidrocarbila e outros substituintes de tioéter;

5 Hidróxiidrocarbila, significando hidrocarbíl-OH tal como  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ , etc, até 11 átomos de carbono;

Substituintes de nitrogênio tais como  $\text{NO}_2$ , CN, e os similares, incluindo Amino, tais como  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH})$ ,  $\text{NHCH}_3$ , e os similares até 11 átomos de carbono;

Substituintes de carbonila, tais como  $\text{CO}_2\text{H}$ , éster, amida, e os similares;

10 Halogênio, tal como cloro, flúor, bromo, e os similares

Fluorocarbila, tal como  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ , etc.;

Substituintes de fósforo, tais como  $\text{PO}_3^{2-}$ , e os similares;

Substituintes de enxofre, incluindo S-hidrocarbila, SH,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_2$ -hidrocarbila,  $\text{SO}_3$ -hidrocarbila, e os similares.

15 Em certas modalidades, o número de átomos de não-hidrogênio é 6 ou menos em um substituinte. Em outras modalidades, o número de átomos de não-hidrogênio é 3 ou menos em um substituinte. Em outras modalidades, o número de átomos de não-hidrogênio em um substituinte é 1.

20 Em certas modalidades, os substituintes contêm somente hidrogênio, carbono, oxigênio, halogênio, nitrogênio, e enxofre. Em outras modalidades, os substituintes contêm somente hidrogênio, carbono, oxigênio, e halogênio.

25 A menos que seja de outra maneira indicado, as referências a arila, heteroarila, fenila, tienila, benzotienila, e os similares destinam-se a significar ambas as porções, a substituída e insubstituída.

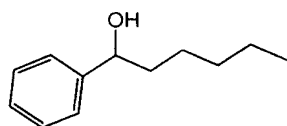
30 Arila ou heteroarila substituída podem ter um ou mais substituintes, até tantos quantos o anel ou o sistema de anel suportarem, e os substituintes podem ser os mesmos ou diferentes. Dessa maneira, por exemplo, um anel de arila ou um anel de heteroarila pode ser substituído com cloro e metila; metila, OH, e F; CN,  $\text{NO}_2$ , e etila; e os similares incluindo qualquer substituinte concebível ou combinação de substituintes possível à luz desta descrição.

Desse modo, compostos em que B é qualquer uma das classes ou espécies de arila ou heteroarila são considerados aqui a seguir.

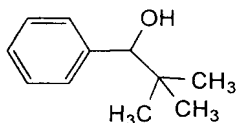
Adicionalmente, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de qualquer maneira, em uma modalidade B é fenila. Em outra modalidade B é clorofenila, significando fenila com um ou mais substituintes de cloro. Em outra modalidade D é 3,5-diclorofenila. Em outra modalidade B é fenila insubstituída. Em outra modalidade B é alquilfenila. Em outra modalidade B é t-butilfenila.

Em outra modalidade B é hidróxialquilfenila, significando fenila com um substituinte de hidroxialquila tal como  $\text{Ph-CH(OH)C(CH}_3)_3$ .

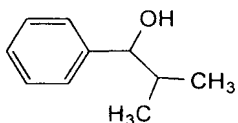
B pode também ser qualquer um dos grupos mostrados abaixo, em que o restante da molécula se liga ao anel de fenila. Os nomes dessas porções são mostrados à direita da estrutura.



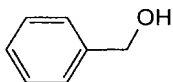
(1-hidróxiexil)fenila



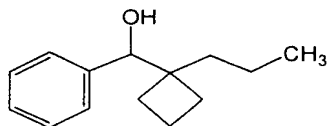
(1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila



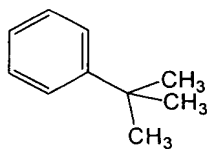
(1-hidróxi-2-metilpropil)fenila



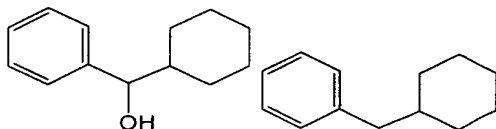
(hidroximetil)fenila



[(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila

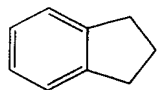


t-butilfenila

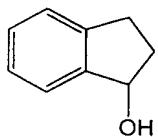


(cicloexilhidroximetil)fenila

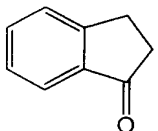
(cicloexilmetil)fenila



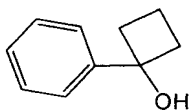
indanila



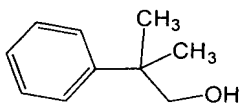
Indanolila



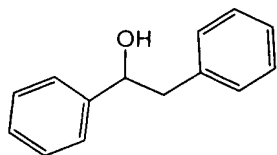
indanonila



(1-hidroxiciclobutil)fenila

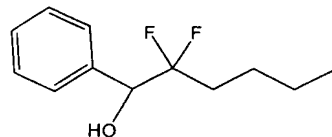
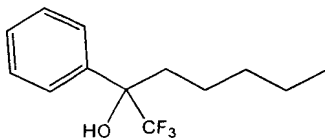
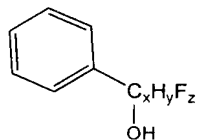


(2-metil-3-hidróxipropil)fenila



(1-hidróxi-2-feniletila)fenila

Em outras modalidades, B tem uma das estruturas abaixo, em que o restante da molécula se liga ao anel de fenila, e em que  $x$  é 5, 6, ou 7, e  $y + z$  é  $2x + 1$ .

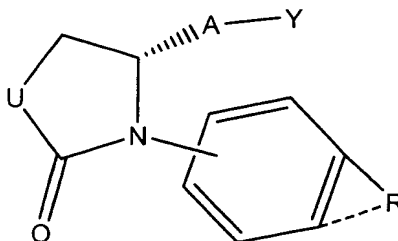


Em uma modalidade,  $x$  é 5 e  $y + z$  é 11.

Em outra modalidade,  $x$  é 6 e  $y + z$  é 13.

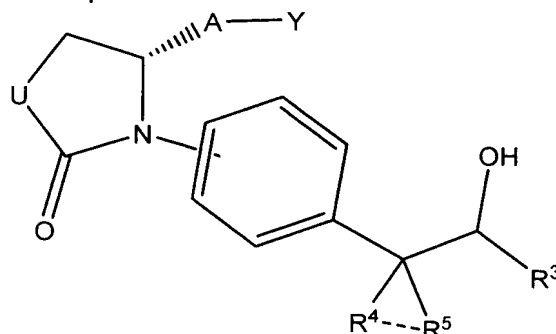
Em outra modalidade,  $x$  é 7 e  $y + z$  é 15.

Os compostos têm a fórmula



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;  
em que uma linha pontilhada indica a presença ou ausência de uma ligação  
R é hidrocarbila ou hidróxiidrocarbila que tem de 1 a 12 átomos de carbono.

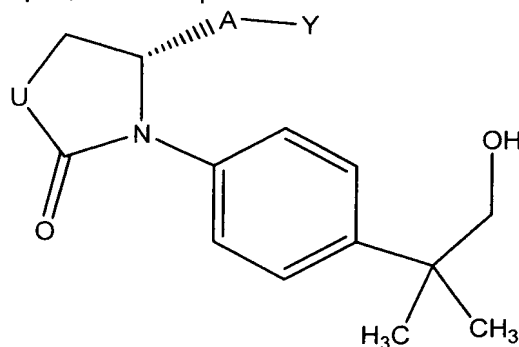
Outros compostos têm a fórmula



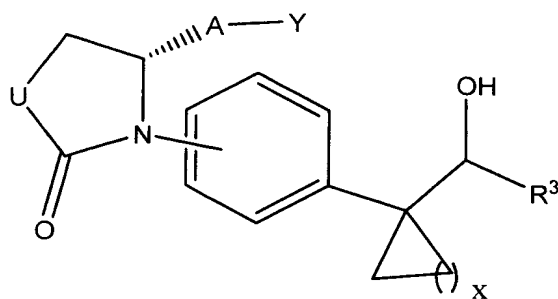
- 5 ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;  
em que uma linha pontilhada indica a presença ou ausência de uma ligação  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, e R<sup>5</sup> são independentemente H ou C<sub>1-6</sub> alquila.

Como a linha pontilhada indica a presença ou ausência de uma  
ligação, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> podem ser duas porções separadas. Por exemplo, embora  
10 não pretendendo ser limitante, em uma modalidade R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são metila, e  
nenhuma ligação está presente onde indicado pela linha pontilhada.

Por exemplo, um composto de acordo com a fórmula abaixo

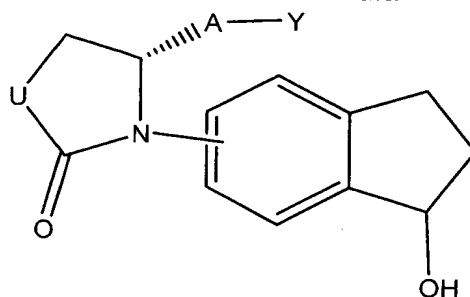


- ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável é con-  
siderado. Alternativamente, embora não pretendendo limitar o escopo da  
15 invenção de maneira alguma, em uma modalidade R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup>, podem formar  
um anel. Em outras palavras, um composto tal como o que é mostrado  
abaixo é possível, em que x é de 1 a 6.



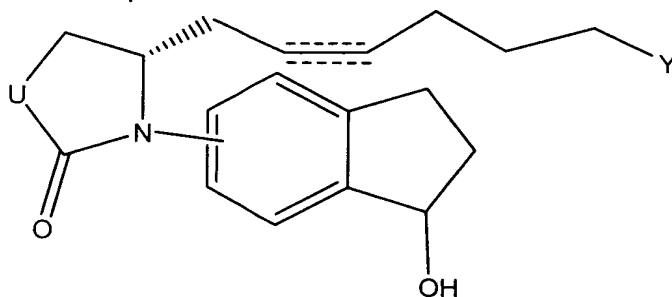
Um sal, pró-fármaco, ou um metabólito do mesmo farmaceuticamente aceitável é também considerado.

Uma outra modalidade tem a fórmula



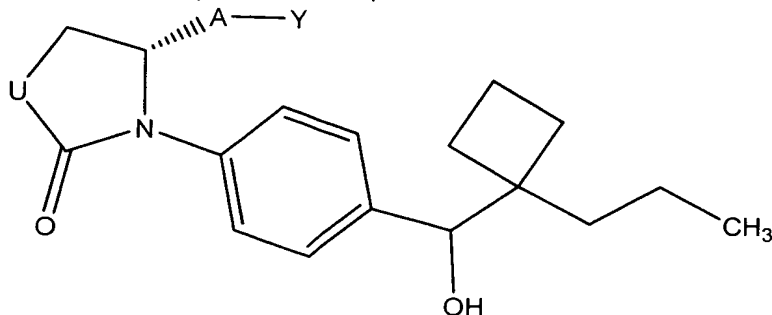
Um sal, pró-fármaco, ou um metabólito do mesmo farmaceuticamente aceitável é também considerado.

Outros compostos úteis têm a fórmula



Um sal, pró-fármaco, ou um metabólito do mesmo farmaceuticamente aceitável é também considerado.

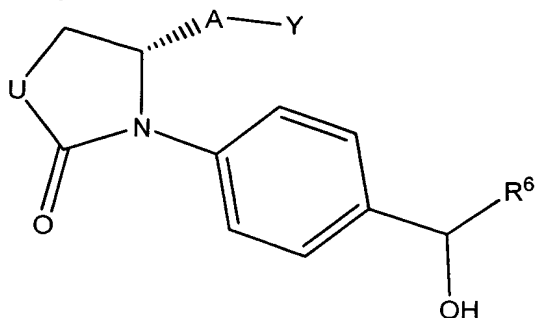
Outros exemplos de compostos úteis têm a fórmula





ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável.

Outros compostos têm a fórmula

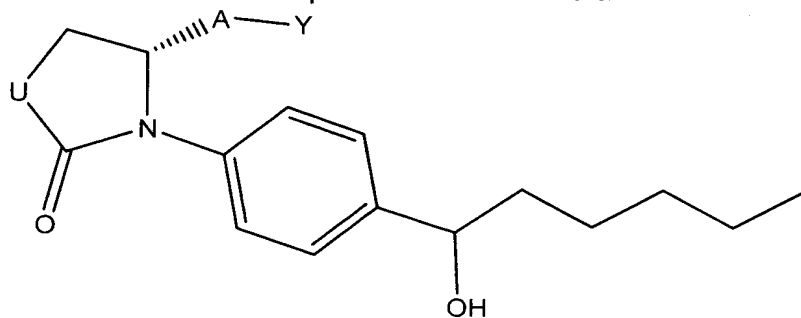


ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável.

em que R<sup>6</sup> é cicloalquila compreendendo de 3 a 10 átomos de carbono.

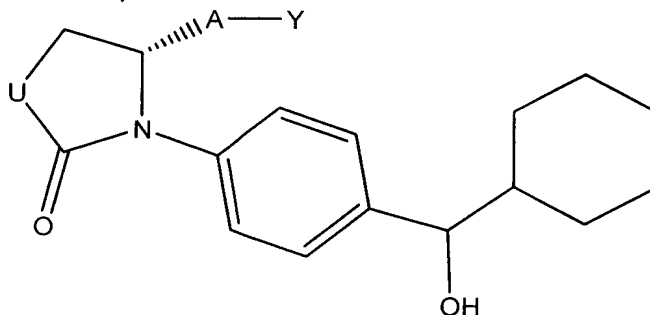
5

Outros compostos têm a fórmula



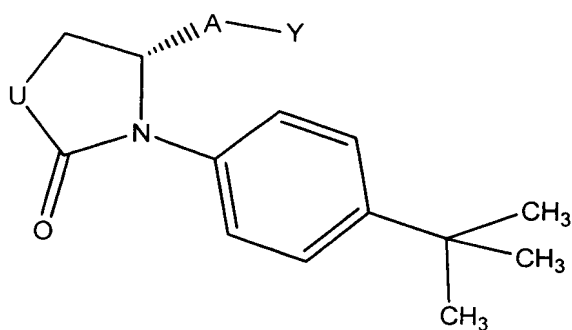
ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável.

Outros compostos têm a fórmula



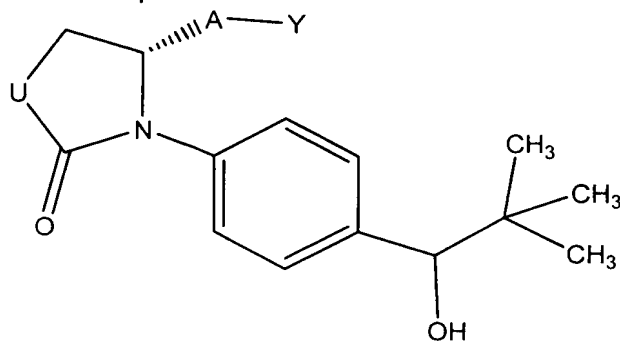
ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável.

Outros compostos têm a fórmula



ou um sal, pró-fármaco ou um metabólito do mesmo farmaceuticamente aceitável.

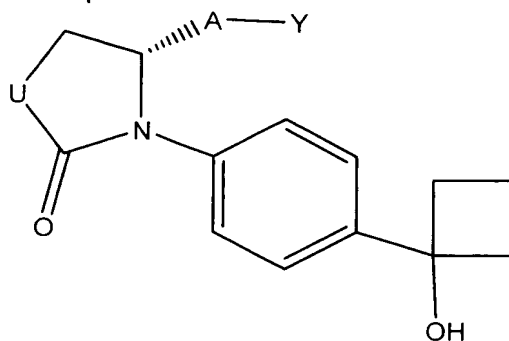
Um outro composto útil é



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável.

5

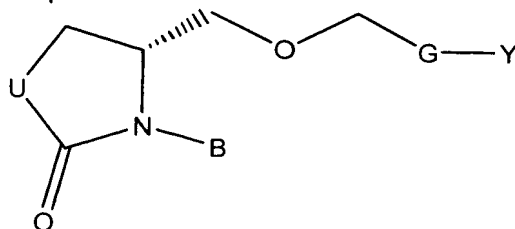
Um outro composto útil é



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável.

E é fenila, clorofenila, fluorofenila, ou dimetilaminofenila unsubstituída.

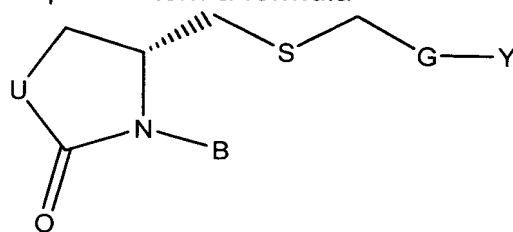
Outros compostos têm a fórmula



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável.

em que G é 1,3-interarila ou intereteroarila, ou  $-(CH_2)_3-$ .

Outros compostos têm a fórmula

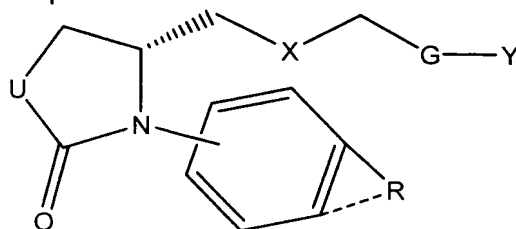


ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável.

em que G é 1,3-interarila ou intereteroarila, ou  $-(CH_2)_3-$ .

5

Outros compostos têm a fórmula



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável.

em que uma linha pontilhada indica a presença ou ausência de uma ligação;

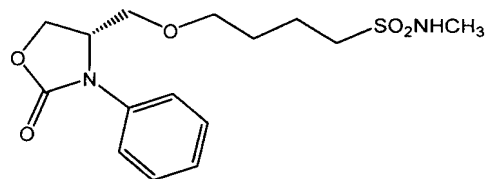
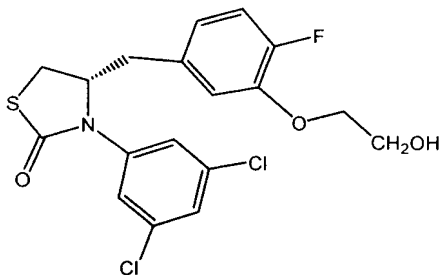
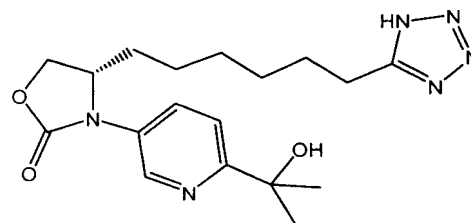
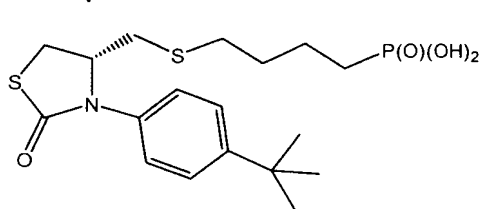
R é hidrocarbila ou hidróxiidrocarbila que tem de 1 a 12 átomos de carbono;

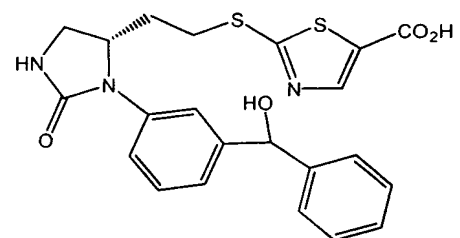
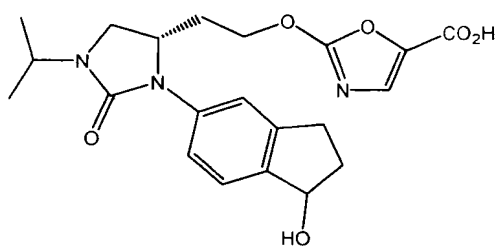
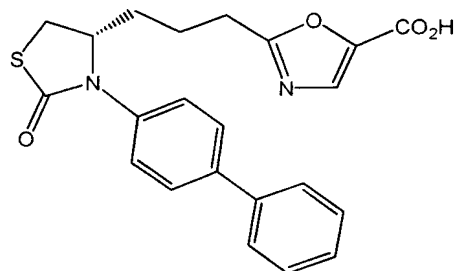
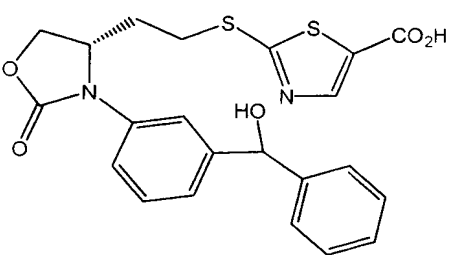
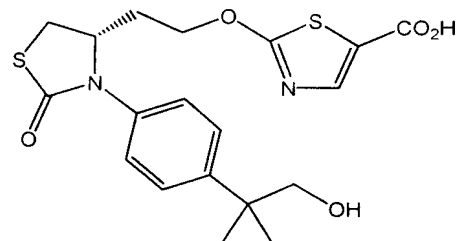
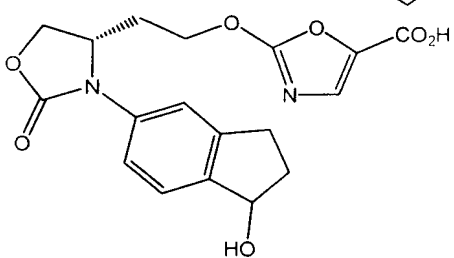
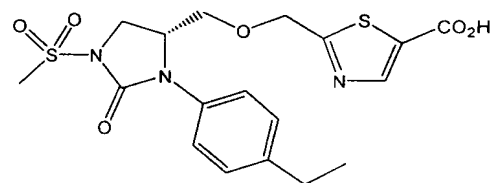
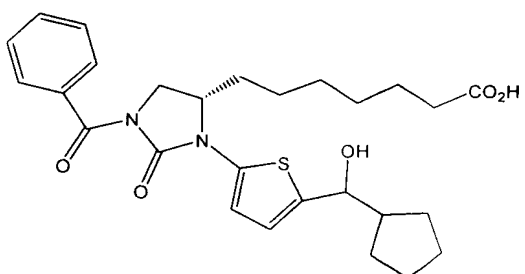
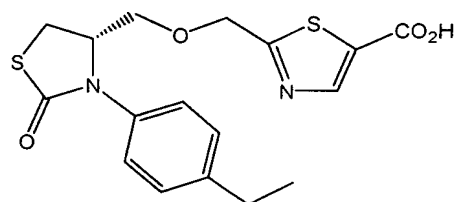
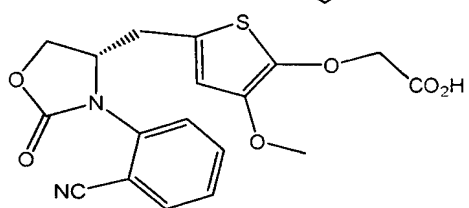
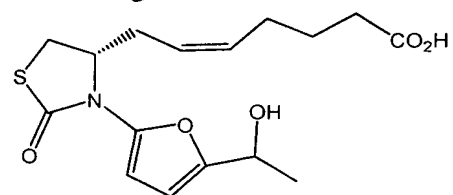
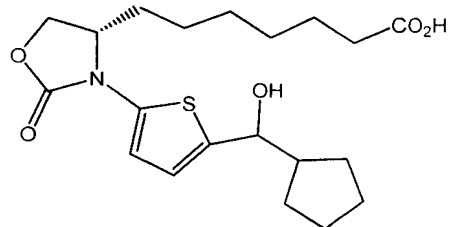
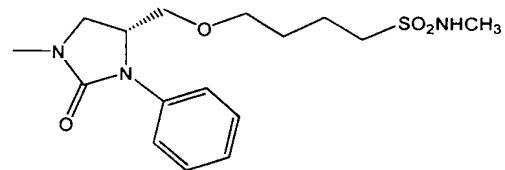
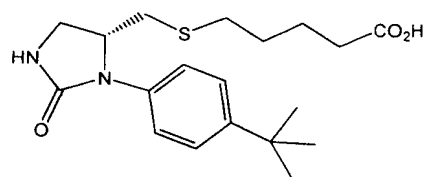
X é  $CH_2$ , O, ou S; e

10

G é 1,3-interarila ou intereteroarila, ou  $-(CH_2)_3-$ .

Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma, exemplos de compostos úteis são representados abaixo, e sais ou pró-fármacos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis.





Em uma modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$  e B é fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$  e B é fenila.

Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é fenila.

5 Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$  e B é fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que Ph é interfenileno, e B é fenila.

10 Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$  e B é fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é fenila.

15 Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , em que Ar é 2,5-interfurileno, e B é fenila.

Como mencionado antes, fenila nas modalidades acima significa fenila substituído ou insubstituído a menos que de outra maneira indicado.

Em uma modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$  e B é (1-hidróxiexil)fenila.

20 Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$  e B é (1-hidróxiexil)fenila.

Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é (1-hidróxiexil)fenila.

25 Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é (1-hidróxiexil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$  e B é (1-hidróxiexil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que Ph é interfenileno, e B é (1-hidróxiexil)fenila.

30 Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é (1-hidróxiexil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$  e B é (1-

hidróxiexil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é (1-hidróxiexil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , em que Ar é 2,5-interfurileno, e B é (1-hidróxiexil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenil.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2\text{-}$ , em que Ph é interfenileno, e B é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2\text{-}$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_4\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , em que Ar é 2,5-interfurileno, e B é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$  e B é (1-

hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$  e B é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que Ph é interfenileno, e B é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$  e B é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , em que Ar é 2,5-interfurileno, e B é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$  e B é (hidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$  e B é (hidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é (hidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é (hidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$  e B é (hidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que Ph é interfenileno, e B é (hidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é (hidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$  e B é (hidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é (hidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , em que Ar é 2,5-

interfurileno, e B é (hidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$  e B é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$  e B é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenil.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$  e B é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$ , em que Ph é interfenileno, e B é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2-$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_4-$  e B é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , em que Ar é 2,5-interfurileno, e B é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$  e B é *t*-butilfenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$  e B é *t*-butilfenila.

Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é *t*-butilfenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é *t*-butilfenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$  e B é *t*-butilfenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$ , em que Ph é interfenileno, e B é *t*-butilfenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2-$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é *t*-butilfenila.



Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_4-$  e B é t-butilfenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é t-butilfenila.

5 Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , em que Ar é 2,5-interfurileno, e B é t-butilfenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{S(CH}_2)_3\text{S(CH}_2)_2-$  e B é (cicloexilidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$  e B é (cicloexilidroximetil)fenila.

10 Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é (cicloexilidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é (cicloexilidroximetil)fenila.

15 Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S(CH}_2)_3-$  e B é (cicloexilidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$ , em que Ph é interfenileno, e B é (cicloexilidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2-$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é (ciclohexilidroximetil)fenila.

20 Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_4-$  e B é (cicloexilidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é (cicloexilidroximetil)fenila.

25 Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , em que Ar é 2,5-interfurileno, e B é (cicloexilidroximetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{S(CH}_2)_3\text{S(CH}_2)_2-$  e B é (cicloexilmetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$  e B é (cicloexilmetil)fenila.

30 Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é (cicloexilmetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é (cicloexilmetil)fenila.

xilmetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(CH_2)_2S(CH_2)_3-$  e B é (cicloexilmetil)fenila.

5 Em outra modalidade A é  $-CH_2-Ph-OCH_2-$ , em que Ph é interfenileno, e B é (cicloexilmetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-CH_2-mPh-OCH_2-$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é (cicloexilmetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-CH_2-O-(CH_2)_4-$  e B é (cicloexilmetil)fenila.

10 Em outra modalidade A é  $-CH_2-O-CH_2-Ar-$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é (cicloexilmetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-CH_2-O-CH_2-Ar-$ , em que Ar é 2,5-interfurileno, e B é (cicloexilmetil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-S(CH_2)_3S(CH_2)_2-$  e B é indanial.

15 Em outra modalidade A é  $-(CH_2)_4OCH_2-$  e B é indanila.

Em outra modalidade A é *cis*  $-CH_2CH=CH-CH_2OCH_2-$  e B é indanila.

Em outra modalidade A é  $-CH_2CH\equiv CH-CH_2OCH_2-$  e B é indanila.

20 Em outra modalidade A é  $-(CH_2)_2S(CH_2)_3-$  e B é indanila.

Em outra modalidade A é  $-CH_2-Ph-OCH_2-$ , em que Ph é interfenileno, e B é indanila.

Em outra modalidade A é  $-CH_2-mPh-OCH_2-$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é indanila.

25 Em outra modalidade A é  $-CH_2-O-(CH_2)_4-$  e B é indanila.

Em outra modalidade A é  $-CH_2-O-CH_2-Ar-$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é indanila.

Em outra modalidade A é  $-CH_2-O-CH_2-Ar-$ , em que Ar é 2,5-interfurileno, e B é indanila.

30 Em outra modalidade A é  $-S(CH_2)_3S(CH_2)_2-$  e B é indanolila.

Em outra modalidade A é  $-(CH_2)_4OCH_2-$  e B é indanolila.

Em outra modalidade A é *cis*  $-CH_2CH=CH-CH_2OCH_2-$  e B é in-

danolila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é indanolila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$  e B é indanolila.

5 Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que Ph é interfenileno, e B é indanolila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é indanolila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$  e B é indanolila.

10 Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é indanolila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , em que Ar é 2,5-interfurileno, e B é indanolila.

Em outra modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$  e B é indanonila.

15 Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$  e B é indanonila.

Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é indanonila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é indanonila.

20 Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$  e B é indanonila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que Ph é interfenileno, e B é indanonila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é indanonila.

25 Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$  e B é indanonila.

Em outra modalidade A is  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é indanonila.

Em outra modalidade A is  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , em que Ar é 2,5-interfurileno, e B é indanonila.

30 Em outra modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$  e B é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$  and B é (1-

hidroxiciclobutil)fenila.

Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$  e B é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que Ph é interfenileno, e B é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$  e B é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , em que Ar é 2,5-interfurileno, e B é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$  e B é (2-metil-3-hidróxi-propil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$  e B é (2-metil-3-hidróxi-propil)fenila.

Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é (2-metil-3-hidróxi-propil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  e B é (2-metil-3-hidróxi-propil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$  e B é (2-metil-3-hidróxi-propil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que Ph é interfenileno, e B é (2-metil-3-hidróxi-propil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é (2-metil-3-hidróxi-propil)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$  e B é (2-metil-3-

hidróxi-2-feniletila)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é (2-metil-3-hidróxi-2-feniletila)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , em que Ar é 2,5-interfurileno, e B é (2-metil-3-hidróxi-2-feniletila)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2-feniletila)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2-feniletila)fenila.

Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2-feniletila)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2-feniletila)fenila.

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2-feniletila)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2\text{-}$ , em que Ph é interfenileno, e B é (1-hidróxi-2-feniletila)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2\text{-}$ , em que mPh é *m*-interfenileno, e B é (1-hidróxi-2-feniletila)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_4\text{-}$  e B é (1-hidróxi-2-feniletila)fenila.

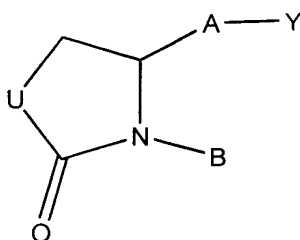
Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , em que Ar é 2,5-intertienileno, e B é (1-hidróxi-2-feniletila)fenila.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , em que Ar é 2,5-interfurileno, e B é (1-hidróxi-2-feniletila)fenila.

### Exemplos de Compostos

#### Exemplo de Composto 1:

Um composto que tem a fórmula



ou um sal, pró-fármaco ou um metabólito do mesmo farmaceuticamente aceitável;

em que

Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter da mesma compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 a 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído com S ou O;

U é O, S,  $NR^1$ , em que  $R^1$  é H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-7}$  acila, benzoíla, bifenilacila,  $C_{1-6}$  sulfonila, fenilsulfonila, bifenilsulfonila, trifluorometilacila, ou trifloíla; e B is aril or heteroaril.

Exemplo de Composto 2:

O composto do exemplo do composto 1 em que B é fenila.

Exemplo de Composto 3:

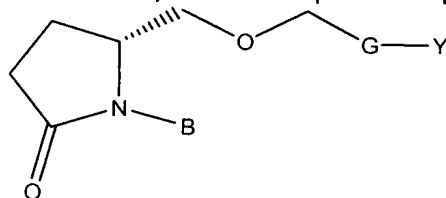
O composto do exemplo do composto 2 em que B é alquilfenila.

Exemplo de Composto 4:

O composto do exemplo do composto 2 em que B é *p*-butilfenila.

Exemplo de Composto 5:

O composto do exemplo do composto 1 que tem a fórmula



ou um sal, pró-fármaco ou um metabólito do mesmo farmaceuticamente aceitável;

em que G é 1,3-interarila ou intereteroarila, ou  $-(CH_2)_3-$ .

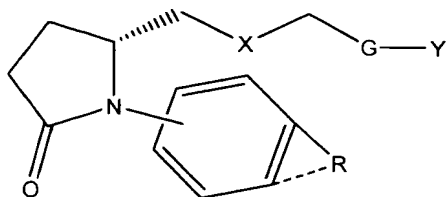
Exemplo de Composto 6:

O composto do exemplo do composto 5 em que B é fenila.

Exemplo de Composto 7:

O composto do exemplo do composto 6 em que B é hidroxialquila

Exemplo do Composto 8. O composto do exemplo de composto 1 tendo a fórmula



5 ou um sal, pró-fármaco ou um metabólito do mesmo farmaceuticamente aceitável;

em que uma linha pontilhada indica a presença ou ausência de uma ligação;

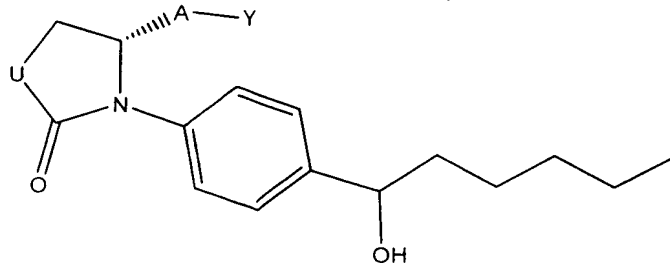
R é hidrocarbila ou hidróxiidrocarbila que tem de 1 a 12 átomos de carbono;

X é CH<sub>2</sub>, O, ou S; e

10 G é 1,3-interarila ou intereteroarila, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>.

Exemplo de Composto 9:

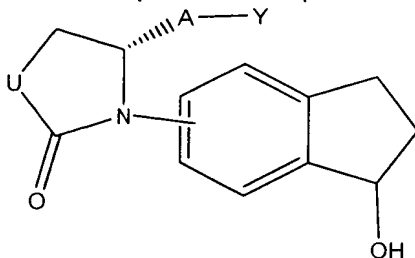
O composto do exemplo de composto 1 tendo a fórmula



ou um sal, pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

Exemplo de Composto 10:

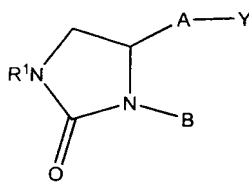
15 O composto do exemplo de composto 1 tendo a fórmula



ou um sal, pró-fármaco ou do mesmo farmaceuticamente aceitável;

Exemplo de Composto 11:

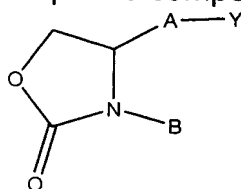
O composto do exemplo de composto 1 tendo a fórmula



ou um sal, pró-fármaco ou do mesmo farmaceuticamente aceitável;

Exemplo de Composto 12:

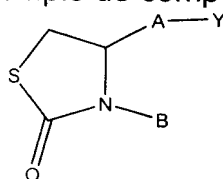
O composto do exemplo de composto 1 tendo a fórmula



ou um sal, pró-fármaco ou do mesmo farmaceuticamente aceitável;

5 Exemplo de Composto 13:

O composto do exemplo de composto 1 tendo a fórmula



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável.

Composto do Exemplo 14:

A composto selecionado de

- 10 5-(((3-(4-(1-hidroxietil)fenil)-2-oxooxazolidin-4-il)metóxi)metil)tiofeno-2-carboxilato de (S)-metila;  
 5-(((3-(4-(1-fluoroetil)fenil)-2-oxooxazolidin-4-il)metóxi)metil)tiofeno-2-carboxilato de (S)-metila;  
 ácido (S)-5-(((3-(4-(1-hidroxietil)fenil)-2-oxooxazolidin-4-il)metóxi)metil)tiofeno-2-carboxílico; e  
 15 ácido (S)-5-(((3-(4-(1-fluoroetil)fenil)-2-oxooxazolidin-4-il)metóxi)metil)tiofeno-2-carboxílico.

Os compostos descrito aqui a seguir são úteis para a prevenção ou tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular em mamíferos, ou para a  
 20 fabricação de um medicamento para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular. Eles são também úteis para o tratamento daquelas doenças descritas na técnica como sendo sensíveis ao tratamento por agonista de EP<sub>2</sub>



de prostaglandina, tal como tratar ou prevenir inflamação e dor nas juntas e músculos (por exemplo, artrite reumatoide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa, artrite juvenil etc.), condição de pele inflamatória (por exemplo, queimaduras do sol, queimaduras, eczema, dermatite etc.), condição inflamatória do olho (por exemplo, conjuntivite etc.), distúrbio pulmonar em que uma inflamação está envolvida (por exemplo, asma, bronquite, doença de criadores de pombo, pulmão de fazendeiro etc.), condição do trato gastrointestinal associada com inflamação (por exemplo, úlcera aftosa, doença de Chrohn, gastrite atrófica, gastrite varialoforme, colite ulcerativa, doença do celíaco, ileíte regional, síndrome de intestino irritável etc.), gengivite, inflamação, dor e tumescência após operação ou lesão, pirexia, dor e outras condições associadas com inflamação, doença alérgica, lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma, polimiosite, tendinite, bursite, periarterite nodosa, febre reumática, síndrome de Sjgren, doença de Behcet, tiroidite, diabetes tipo I, complicação diabética (microangiopatia diabética, retinopatia diabética, neuropatia diabética etc.), síndrome nefrótico, anemia aplástica, miastenia grave, dermatite de contato de uveíte, psoríase, doença de Kawasaki, sarcoidose, doença de Hodgkin, doença de Alzheimer, disfunção dos rins (nefrite, síndrome nefrítico etc.), disfunção do fígado (hepatite, cirrose etc.), disfunção gastrointestinal (diarréia, doença intestinal inflamatória etc.) choque, doença óssea caracterizada por metabolismo ósseo anormal tal como osteoporose (especialmente, osteoporose pós-menopausa), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, doenças ósseas de Paget, osteólise, hipercalcemia de malignância com ou sem metástase óssea, artrite reumatoide, periodontite, osteoartrite, ostealgia, osteopenia, caquexia de câncer, calculose, litíase (especialmente urolitíase), carcinoma sólido, glomerulonefrite mesangial proliferativa, edema (por exemplo edema cardíaco, edema cerebral etc.), hipertensão tal como hipertensão maligna, hipertensão pulmonar ou os similares, tensão pré-menstrual, cálculos urinários, oliguria tal como aquela causada por insuficiência aguda ou crônica, hiperfosfaturia, constipação, distúrbios renais, disfunção sexual, calvície, câncer, distúrbio de regulação imune, infarto miocardial agudo, trombose vascular, doença cardíaca isquêmica

ca, insuficiência cardíaca congestiva, angina pectoris, e os similares. Um "sal farmaceuticamente aceitável" é qualquer sal que retém a atividade do composto parente e não confere nenhum efeito progressivo ou deletério adicional no sujeito para o qual ele é administrado e no contexto em que ele é administrado comparado ao composto parente. Um sal farmaceuticamente aceitável também se refere a qualquer sal que pode se formar *in vivo* como resultado de administração de um ácido, outro sal, ou um pró-fármaco que é convertido em um ácido ou sal.

Sais farmaceuticamente aceitáveis de grupos funcionais acídicos podem ser derivados de bases orgânicas ou inorgânicas. O sal pode compreender um íon mono ou polivalente. De particular interesse são os íons inorgânicos, lítio, sódio, potássio, cálcio e magnésio. Os sais orgânicos podem ser feitos com aminas, particularmente sais de amônio tais como mono-, di- e triálquil aminas ou etanol aminas. Os sais podem também ser formados com cafeína, trometamina e moléculas similares. O ácido clorídrico e alguns outros ácidos farmaceuticamente aceitáveis podem formar um sal com um composto que inclui um grupo básico, tal como uma amina ou um anel de piridina.

Um "pró-fármaco" é um composto que é convertido para um composto terapeuticamente ativo após a administração, e o termo deverá ser interpretado tão amplamente como aqui a seguir quanto é geralmente compreendido na técnica. Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção, a conversão pode ocorrer por hidrólise de um grupo éster ou algum outro grupo biologicamente lábil. Geralmente, mas não necessariamente, um pró-fármaco é inativo ou menos ativo do que o composto terapeuticamente ativo para o qual ele é convertido. Ésteres pró-fármacos dos compostos descritos aqui a seguir são especificamente considerados. Um éster pode ser derivado de um ácido carboxílico de C1 (isto é o ácido carboxílico terminal de uma prostaglandina natural), ou um éster pode ser derivado de um grupo funcional de ácido carboxílico em outra parte da molécula, tal como em um anel de fenila. Embora não pretendendo ser limitante, um éster pode ser um éster de alquila, um éster de arila, ou um éster de heteroarila. O termo alqui-

la tem o significado geralmente compreendido por aqueles versados na técnica e refere-se a porções de alquila linear, ramificada ou cíclica. Ésteres de alquila  $C_{1-6}$  são particularmente úteis, em que a parte de alquila do éster tem de 1 a 6 átomos de carbono e inclui, mas não está limitado a, metila, etila, propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, *iso*-butila, *t*-butila, isômeros de pentila, isômeros de hexila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, e combinações dos mesmos tendo de 1 a 6 átomos de carbono etc.

Um metabólito é amplamente definido como um composto que é formado *in vivo* a partir do composto descrito.

Aqueles versados na técnica irão prontamente compreender que para a administração ou a fabricação de medicamentos, os compostos descritos aqui a seguir podem ser admisturados com excipientes farmacêuticamente aceitáveis que, *per se*, são bem-conhecidos na técnica. Especificamente, um fármaco para ser sistemicamente administrado, pode ser confeccionado como um pó, pílula, comprimidos ou os similares, como uma solução, emulsão, suspensão, aerossol, xarope ou elixir apropriado para administração ou inalação oral ou parenteral.

Para formas de dosagem ou medicamentos sólidos, veículos sólidos não tóxicos incluem, mas não estão limitados a, graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, os polialquilenos glicóis, talco, celulose, glicose, sacarose e carbonato de magnésio. As formas de dosagem sólidas podem ser não revestidas ou elas podem ser revestidas por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e dessa maneira prover uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, um material para retardar o tempo tal como monoestearato de glicerila ou distecarato de glicerila podem ser empregados. Eles podem também ser revestidos pela técnica descrita nas Patentes U.S. Nos. 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para controle da liberação. Formas de dosagem líquidas farmacêuticamente administráveis podem, por exemplo, compreender uma solução ou suspensão de um ou mais dos compostos presentemente úteis e adjuvantes farmacêuticos opcionais em um veículo,

tal como por exemplo, água, salmoura, dextrose aquosa, glicerol, etanol e os similares, para dessa maneira formar uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada pode também conter quantidades menores de substâncias auxiliares não tóxicas tais como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tampão de pH e os similares. Exemplos típicos de tais agentes auxiliares são acetato de sódio, sorbitan monolaurato, trietanolamina, acetato de sódio, oleato de trietanolamina etc. Os métodos atuais de preparar tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão evidentes para aqueles versados nessa técnica; por exemplo, veja Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16ª Edição, 1980. A composição da formulação a ser administrada, em qualquer evento, contém uma quantidade de um ou mais dos compostos presentemente úteis em uma quantidade eficaz para prover o efeito terapêutico desejado.

A administração parenteral é geralmente caracterizada por injeção, qualquer um subcutaneamente, intramuscularmente ou intravenosamente. Injetáveis podem ser preparados nas formas convencionais, qualquer uma das soluções ou suspensões líquidas, formas sólidas apropriadas para solução ou suspensão em líquido antes da injeção, ou como emulsões. Os excipientes apropriados são, por exemplo, água, salmoura, dextrose, glicerol, etanol e os similares. Além disso, se desejado, as composições farmacêuticas injetáveis a ser administradas podem também conter quantidades menores de substâncias auxiliares não tóxicas tais como agentes umidificação ou emulsificantes, agentes de tampão de pH e os similares.

A quantidade do composto ou compostos presentemente úteis administrados é, naturalmente, dependente do efeito ou efeitos terapêuticos desejados, no mamífero específico que está sendo tratado, da gravidade e natureza da condição do mamífero, da maneira de administração, da potência e farmacodinâmica do composto ou compostos em particular empregados, e do julgamento do médico que está prescrevendo. A dosagem terapêuticamente eficaz do composto ou compostos presentemente úteis é preferivelmente na faixa de cerca de 0,5 ou cerca de 1 a cerca de 100 mg/kg/dia.

Um líquido que é oftalmicamente aceitável é formulado de tal maneira que ele pode ser administrado topicamente para os olhos. O conforto deverá maximizado tanto quanto possível, embora algumas vezes considerações de formulação (por exemplo estabilidade do fármaco) pode necessitar de menos do que conforto ideal. No caso em que o conforto não pode ser maximizado, o líquido deverá ser formulado de tal maneira que o líquido seja tolerável pelo o paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, um líquido oftalmicamente aceitável deverá ser ou embalado para uso único, ou conter um conservante para prevenir contaminação sobre usos múltiplos.

Para aplicação oftálmica, soluções ou medicamentos são muitas vezes preparados usando uma solução salina fisiológica como veículo principal. Soluções oftálmicas devem preferivelmente ser mantidas em um pH satisfatório com um sistema de tampão apropriado. As formulações podem também conter conservantes, estabilizadores e tensoativos convencionais, farmaceuticamente aceitáveis.

Conservantes que podem ser usados nas composições farmacêuticas da presente invenção incluem, mas não são limitados a, cloreto de benzalcônio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico e nitrato fenilmercúrico. Um tensoativo útil é, por exemplo, Tween 80. Do mesmo modo, vários veículos úteis podem ser usados em preparações oftálmicas da presente invenção. Esses veículos incluem, mas não estão limitados a, álcool polivinílico, povidona, hidróxipropil metila celulose, poloxâmeros, carbóxima celulose, hidróxiethyl celulose e água purificada.

Ajustadores de tonicidade podem ser adicionados como necessários ou convenientes. Eles incluem, mas não estão limitados a, sais, particularmente cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol e glicerina, ou qualquer outro ajustador de tonicidade oftalmicamente aceitável apropriado.

Vários tampões e meios para ajustar o pH podem ser usados desde que a preparação resultante seja oftalmicamente aceitável. De acordo com isso, os tampões incluem tampões de acetato, tampões de citrato, tampões de fosfato e tampões de borato. Ácidos ou bases podem ser usadas para ajustar o pH dessas formulações conforme necessário.

Em um estilo similar, um antioxidante oftalmicamente aceitável para uso na presente invenção inclui, mas não está limitado a, metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

5           Outros componentes de excipiente que podem ser incluídos nas preparações oftálmicas são os agentes quelantes. Um agente quelante útil é edetato dissódio, embora outros agentes quelantes possam também ser usados no lugar ou em conjunto com ele.

10           Os ingredientes são usualmente usados nas seguintes quantidades:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (% w/v)</u>
	Ingrediente ativo	cerca de 0,001-5
	Conservante	0-0,10
	Veículo	0-40
15	Ajustador de tonicidade	1-10
	Tampão	0,01-10
	Ajustador de pH	q.s. pH 4,5-7,5
	Antioxidante	como necessário
	Tensoativo	como necessário
20	Água purificada	conforme necessário para fazer 100%

25           Para uso tópico, cremes, ungüentos, géis, soluções ou suspensões etc., contendo o composto descrito aqui a seguir são empregados. As formulações tópicas podem geralmente ser compreendidas de um veículo, co-solvente, emulsificante, intensificador de penetração, sistema de conservante e emoliente farmacêuticos.

A dose real dos compostos ativos da presente invenção depende do composto específico, e da condição a ser tratada; a seleção da dose apropriada está bem dentro do conhecimento do técnico versado.

30           Os compostos descritos aqui a seguir são também úteis em combinação com outros fármacos úteis para o tratamento de glaucoma ou outras condições.

Para o tratamento de glaucoma, a combinação do tratamento

com as classes de fármacos a seguir são observadas:

β-Blockers (ou antagonistas β-adrenérgicos) incluindo carteolol, levobunolol, metiparanolol, timolol hemidrato, timolol maleato, antagonistas β1-seletivos tal como betaxolol, e os similares, ou sais ou pró-fármacos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis;

Agonistas Adrenérgicos incluindo

Agonistas adrenérgicos não-seletivos tais como borato de epinefrina, coridrato de epinefrina, e dipivefrina, e os similares, ou sais ou pró-fármacos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis; e

10 Agonistas adrenérgicos α<sub>2</sub>-seletivos tais como apraclonidina, brimonidina, e os similares, ou sais ou pró-fármacos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis;

Inibidores de Anidrase Carbônica incluindo acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, brinzolamida, dorzolamida, e os similares, ou sais ou pró-fármacos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis;

Agonistas Colinérgicos incluindo

Agonistas colinérgicos de atuação direta tais como carbacol, cloridrato de pilocarpina, nitrato de pilocarpina, pilocarpina, e os similares, ou sais ou pró-fármacos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis;

20 Inibidores de colinesterase tais como demecário, ecotiofato, fisostigmina, e os similares, ou sais ou pró-fármacos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis;

Antagonistas de Glutamato e outros agentes neuroprotetores tais como bloqueadores de canal de Ca<sup>2+</sup> tais como memantina, amantadina, rimantadina,

25 nitroglicerina, dextrofan, detrometofan, CGS-19755, diidropiridinas, verapamil, emopamil, benzotiazepinas, bepridil, difenilbutilpiperidinas, difenilpiperazinas, HOE 166 e fármacos relacionados, fluspirileno, eliprotil, ifenprodil, CP-101,606, tibalosina, 2309BT e 840S, flunarizina, nicardipina, nifedimpina, nimodipina, barnidipina, verapamil, lidoflazina, lactato de prenilamina, amilorida, e os similares, ou sais ou pró-fármacos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis;

Prostamidas tais como bimatoprost, ou sais ou pró-fármacos dos mesmos

farmaceuticamente aceitáveis; e

Prostaglandinas incluindo travoprost, UFO-21, cloprostenol, fluprostenol, 13,14-diidro-cloprostenol, isopropil unoprostona, latanoprost e os similares.

Canabinóides incluindo agonistas de CB1 tais como WIN-55212-2 e CP-55940 e os similares, ou sais ou pró-fármacos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis.

Para o tratamento de doenças que afetam o olho incluindo glaucoma, esses compostos podem ser administrados topicamente, periocularmente, intraocularmente, ou por quaisquer outros meios eficazes conhecidos na técnica.

O tratamento de doença do intestino inflamatória pode ser realizado através da administração dos compostos descritos aqui a seguir para o mamífero que está sofrendo. A doença do intestino inflamatória descreve uma variedade de doenças caracterizadas pela inflamação dos intestinos incluindo, mas não limitado a, colite ulcerativa e doença de Crohn. O tratamento pode ser feito por administração oral, por supositório ou administração parenteral, ou algum outro método apropriado.

Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma, a distribuição dos compostos descritos aqui a seguir para o cólon através de formas de dosagem oral pode ser realizada por qualquer um dos métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, revisões feitas por Chourasia e Jain em J Pharm Pharmaceut Sci 6 (1): 33-66, 2003 e Shareef et. al (AAPS PharmSci 2003; 5 (2) Article 17) descrevem diversos métodos úteis. Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma esses métodos incluem 1) administração de um pró-fármaco, incluindo um pró-fármaco baseado em azo ou um carboidrato; 2) revestimento do pró-fármaco com, ou encapsulando ou impregnando o fármaco em um polímero projetado para distribuição no cólon, 3) tempo liberado de distribuição do fármaco, 4) use de um sistema bioadesivo; e os similares.

Embora não pretendendo estar de maneira alguma ligado a uma teoria, acredita-se que a microflora intestinal é capaz de clivagem redutora de uma ligação de azo deixando os dois átomos de nitrogênio como grupos



funcionais de amina. Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma, a abordagem do pró-fármaco de azo tem sido usada para distribuir o ácido 5-aminossalicílico para os cólons de seres humanos experimentos clínicos para o tratamento de doença inflamatória do intestino .

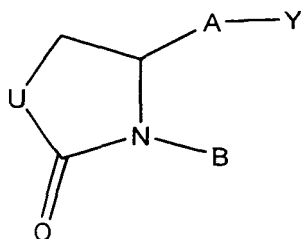
- 5 Acredita-se também que a bactéria do GI inferior também tem enzimas que podem digerir glicosídeos, glucuronídeos, ciclodextrinas, dextranos, e outros carboidratos, e éster de pró-fármacos formados a partir desses carboidratos têm sido mostrados para distribuir os fármacos ativos parentes seletivamente para o cólon. Por exemplo, estudos *in vivo* e *in vitro* em ratos e porcos da
- 10 Índia com pró-fármacos de dexametasona, prednisolona, hidrocortisona e fludrocortisona, sugerem que os conjugados glicosídeos podem ser úteis para a distribuição de esteróides para o cólon de ser humano. Outros estudos *in vivo* têm sugerido que pró-fármacos de esteróides, glucouronida, ciclodextrina e dextran, ou fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais são
- 15 úteis para a distribuição desses fármacos para o trato GI inferior. Uma amida de ácido salicílico e ácido glutâmico demonstraram ser úteis para a distribuição de ácido salicílico para o cólon de coelho e cão.

- Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de maneira alguma, polímeros de carboidrato tais como amilase, arabinogalactano,
- 20 quitosan, sulfato de condroitina, dextran, goma guar, pectina, xilina, e os similares, ou polímeros contendo grupo azo podem ser usados para revestir um composto de fármaco, ou um fármaco pode ser impregnado ou encapsulado no polímero. Acredita-se que após a administração oral, os polímeros permanecem estáveis no trato do GI superior, mas são digeridos pela micro-
- 25 flora do GI inferior dessa maneira liberando o fármaco para o tratamento.

- Os polímeros que são sensíveis ao pH podem também ser usados uma vez que o cólon tem um pH mais alto que o trato GI inferior. Tais polímeros estão comercialmente disponíveis. Por exemplo, Rohm Pharmaceuticals, Darmstadt, Alemanha, comercializa pH dependente metacrilato
- 30 baseado em polímeros e copolímeros que têm solubilidades variadas sobre faixas de pH diferentes baseadas no número de grupos carboxilato livres no polímero sob a marca registrada Eudragit®. Diversas formas de dosagem de

Eudragit® são atualmente usadas para distribuir salsalazina para o tratamento de colite ulcerativa e doença de Crohn. Sistemas de liberação de tempo, sistemas bioadesivos e outros sistemas de distribuição têm também sido estudados.

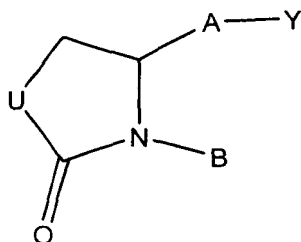
- 5 Uma modalidade é o uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença de intestino inflamatória, o dito composto tendo a fórmula



ou um sal ou pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;  
em que

- 10 Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo, compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter da mesma, compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;
- A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 a 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído com S ou O;
- 15 U é O, S,  $NR^1$ , em que  $R^1$  é H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-7}$  acila, benzoíla, bifenilacila,  $C_{1-6}$  sulfonila, fenilsulfonila, bifenilsulfonila, trifluorometilacila, ou trifloíla; e
- 20 B é arila ou heteroarila.

Outra modalidade é o uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença do intestino inflamatória, o dito composto tendo a fórmula



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

em que

Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

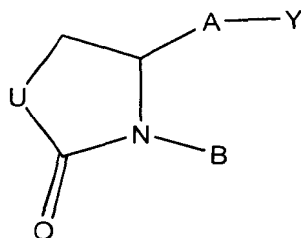
A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de

1 a 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído com S ou O;

U é O, S,  $NR^1$ , em que  $R^1$  é H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-7}$  acila, benzoíla, bifenilacila,  $C_{1-6}$  sulfonila, fenilsulfonila, bifenilsulfonila, trifluorometilacila, ou trifloíla; e

B é fenila.

Outra modalidade é o uso de um composto na fabricação de medicamento para o tratamento de doença do intestino inflamatória, o dito composto tendo a fórmula



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

em que

Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter do mesmo, compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

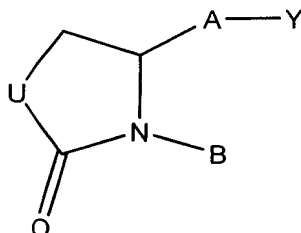
A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de

1 a 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído com S ou O;

U é O, S,  $NR^1$ , em que  $R^1$  é H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-7}$  acila, benzoíla, bifenilacila,  $C_{1-6}$  sulfonila, fenilsulfonila, bifenilsulfonila, trifluorometilacila, ou trifloíla; e

B é alquilfenila.

Outra modalidade é o uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença do intestino inflamatória, o dito composto tendo a fórmula



- 5 ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;  
em que

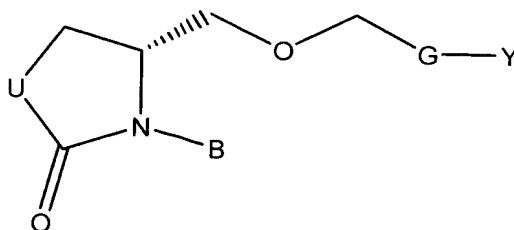
Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo, compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 a 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído com S ou O;

- 15 U é O, S,  $NR^1$ , em que  $R^1$  é H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-7}$  acila, benzoíla, bifenilacila,  $C_{1-6}$  sulfonila, fenilsulfonila, bifenilsulfonila, trifluorometilacila, ou trifloíla; e  
B é *p*-t-butilfenil.

Outra modalidade é o uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença do intestino inflamatória, o dito

- 20 composto compreendendo



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;  
em que

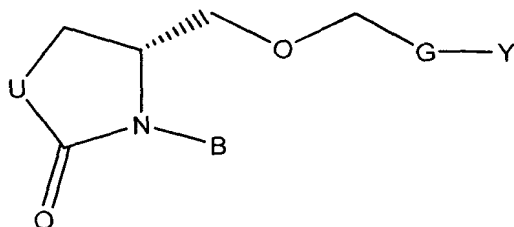
Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo

compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

G é 1,3-interarila ou intereteroarila, ou  $-(CH_2)_3-$ ; e

5 B é arila ou heteroarila.

Outra modalidade é o uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença do intestino inflamatória, o dito composto compreendendo



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

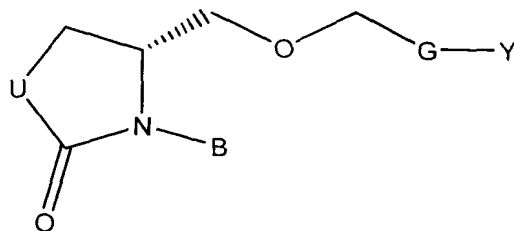
10 em que

Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

15 G é 1,3-interarila ou intereteroarila, ou  $-(CH_2)_3-$ ; e

B é fenila.

Outra modalidade é o uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença de intestino inflamatória, o dito composto compreendendo



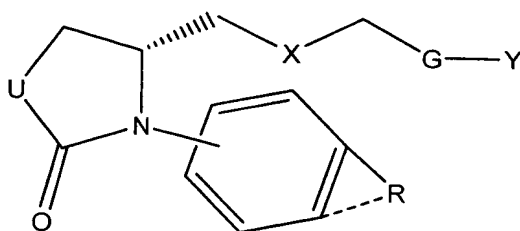
20 ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

em que

Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um

4

5



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmacologicamente aceitável;  
em que a linha pontilhada indica a presença ou ausência de uma ligação;

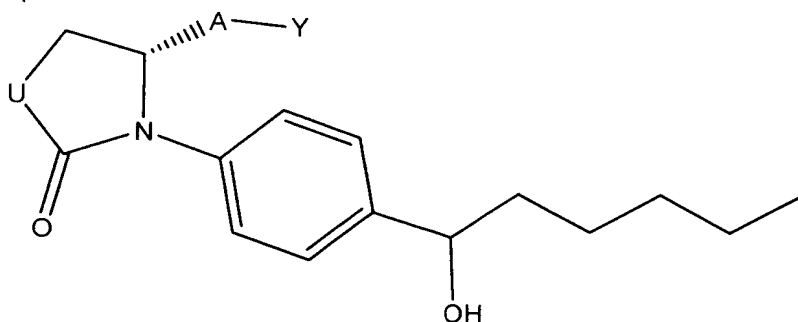
10

R é hidrocarbila ou hidróiidrocarbila tendo de 1 a 12 átomos de carbono;

15

G é 1,3-interarila ou intereteroarila, ou  $-(CH_2)_3-$ .

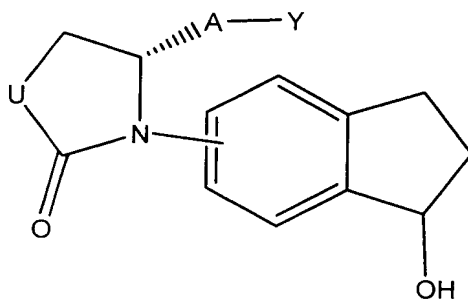
Outra modalidade é o uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença de intestino inflamatória, o dito composto tendo a fórmula



20

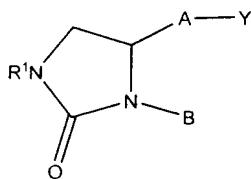
Outra modalidade é o uso de um composto na fabricação de um

medicamento para o tratamento de doença de intestino inflamatória, o dito composto tendo a fórmula



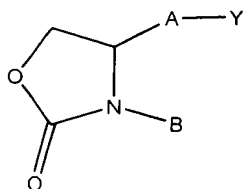
ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável, em que A, Y, e U são como descrito aqui a seguir.

- 5 Outra modalidade é o uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença do intestino inflamatória, o dito composto tendo a fórmula



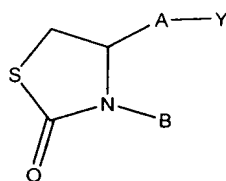
ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável, em que A, Y, e R<sup>1</sup> são como descrito aqui a seguir.

- 10 Outra modalidade é o uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença do intestino inflamatória, o dito composto tendo a fórmula



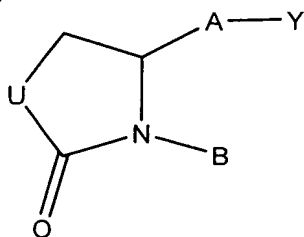
ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável, em que A e Y são como descrito aqui a seguir.

- 15 Outra modalidade é o uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença do intestino inflamatória, o dito composto tendo a fórmula



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável, em que A e Y são como descrito aqui a seguir.

Uma modalidade é um composto tendo a fórmula



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

5 em que

Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

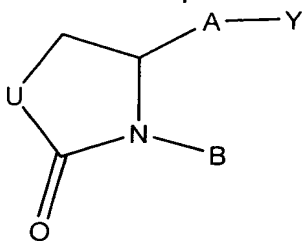
10 A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 a 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído com S ou O;

U é O, S,  $NR^1$ , em que  $R^1$  é H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-7}$  acila, benzoíla, bifenilacila,

15  $C_{1-6}$  sulfonila, fenilsulfonila, bifenilsulfonila, trifluorometilacila, ou trifloíla; e

B é arila ou heteroarila.

Outra modalidade é um composto tendo a fórmula



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

em que

20 Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo



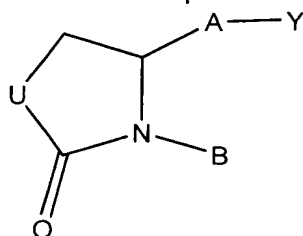
compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

5 A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 a 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído com S ou O;

U é O, S,  $NR^1$ , em que  $R^1$  é H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-7}$  acila, benzoíla, bifenilacila,  $C_{1-6}$  sulfonila, fenilsulfonila, bifenilsulfonila, trifluorometilacila, ou trifloíla; e

10 B é fenila.

Outra modalidade é um composto tendo a fórmula



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável; em que

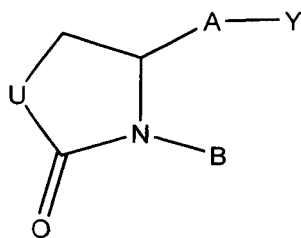
15 Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

20 A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 a 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído com S ou O;

U é O, S,  $NR^1$ , em que  $R^1$  é H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-7}$  acila, benzoíla, bifenilacila,  $C_{1-6}$  sulfonila, fenilsulfonila, bifenilsulfonila, trifluorometilacila, ou trifloíla; e

B é alquilfenila.

25 Outra modalidade é um composto tendo a fórmula



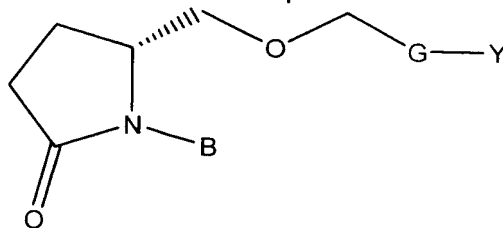
ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;  
em que

Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 a 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído com S ou O;

U é O, S,  $NR^1$ , em que  $R^1$  é H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-7}$  acila, benzoíla, bifenilacila,  $C_{1-6}$  sulfonila, fenilsulfonila, bifenilsulfonila, trifluorometilacila, ou trifloíla; e B é *p-t*-butilfenila.

Outra modalidade é um composto tendo a fórmula

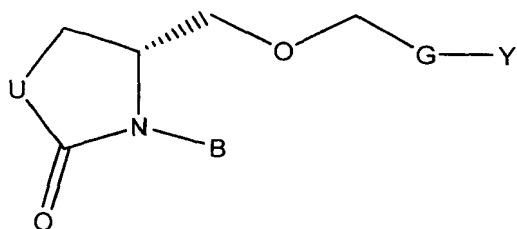


ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;  
em que

Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

G é 1,3-interarila ou intereteroarila, ou  $-(CH_2)_3-$ ; e B é arila ou heteroarila.

Outra modalidade é um composto tendo a fórmula



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

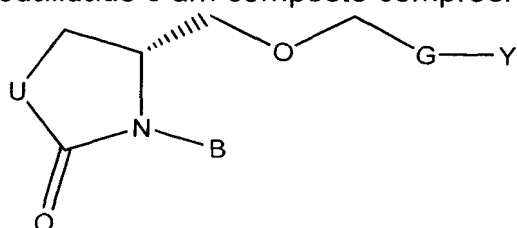
em que

- Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

G é 1,3-interarila ou intereteroarila, ou  $-(CH_2)_3-$ ; a

B é fenila.

Outra modalidade é um composto compreendendo



- 10 ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

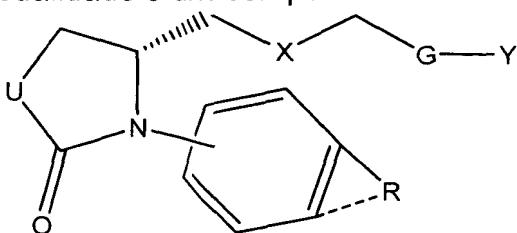
em que

- Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

G é 1,3-interarila ou intereteroarila, ou  $-(CH_2)_3-$ ; e

B é hidróxialquilfenila.

Outra modalidade é um composto tendo a fórmula



ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

em que a linha pontilhada indica a presença ou ausência de uma ligação;  
 Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

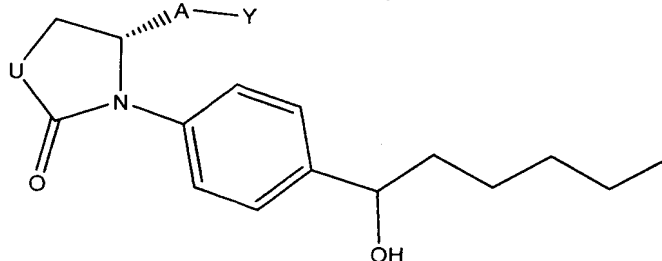
5

R é hidrocarbila ou hidróxiidrocarbila tendo de 1 a 12 átomos de carbono;

X é CH<sub>2</sub>, O, ou S; e

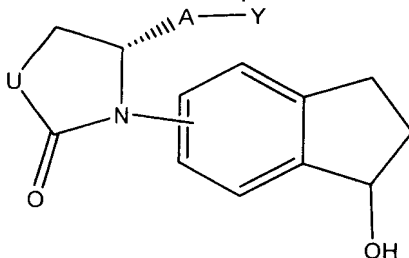
G é 1,3-interarila ou intereteroarila, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-.

Outra modalidade é um composto tendo a fórmula



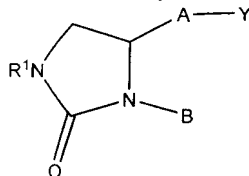
10 ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável, em que Y, A, e U são como descrito aqui a seguir.

Outra modalidade é um composto tendo a fórmula



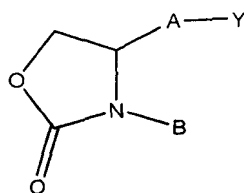
ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

Outra modalidade é um composto tendo a fórmula



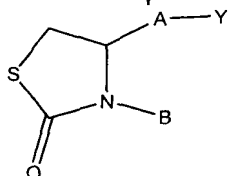
15 ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável, em que Y, A, e R¹ são como descrito aqui a seguir.

Outra modalidade é um composto tendo a fórmula



ou um sal ou pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável, em que Y e A são como descrito aqui a seguir.

Outra modalidade é um composto tendo a fórmula



ou um sal ou pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável, em que Y e A são como descrito aqui a seguir.

5

Modalidades observadas para cada composto descrito aqui a seguir são o uso do composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

Modalidades observadas para cada composto descrito aqui a seguir são o uso do composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença de intestino inflamatório.

10

Modalidades observadas para cada composto descrito aqui a seguir são métodos compreendendo administrar uma quantidade eficaz do composto para um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

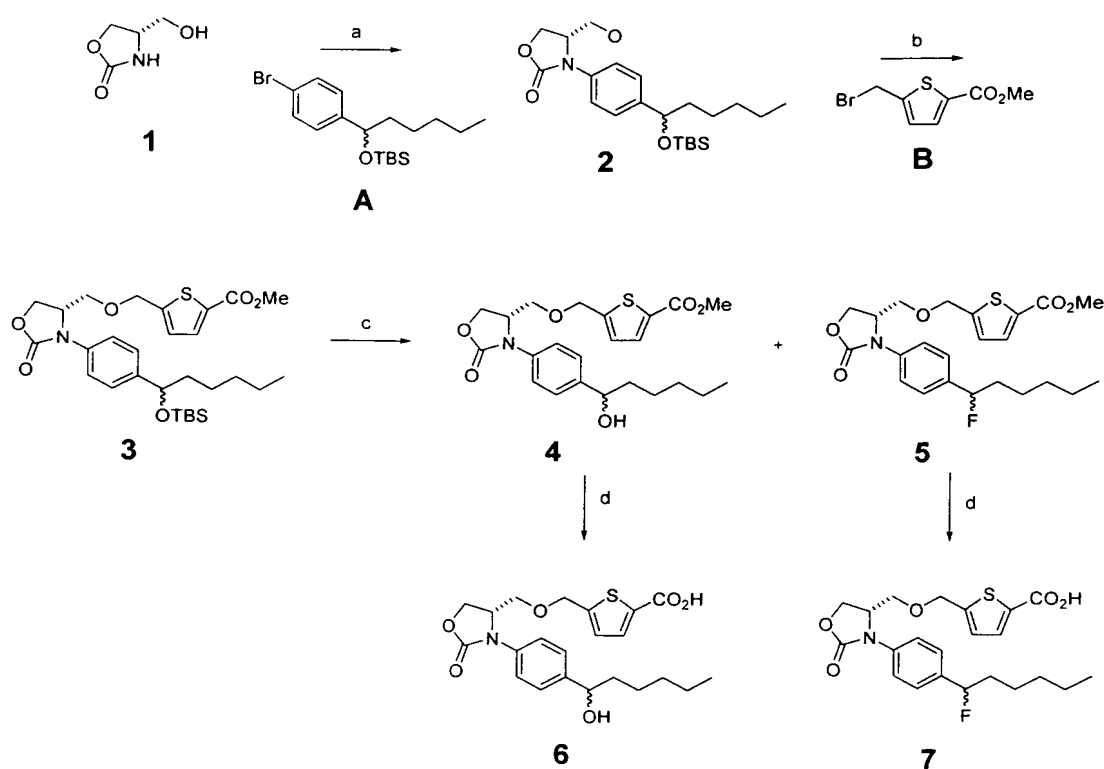
15

Modalidades observadas para cada composto descrito aqui a seguir são métodos compreendendo administrar uma quantidade eficaz do composto para um mamífero para o tratamento de doença de intestino inflamatório.

20

Modalidades observadas para cada composto descrito aqui a seguir são composições compreendendo o composto, em que as ditas composições são líquidos oftalmicamente aceitáveis.

### Métodos Sintéticos



(a) CuI, MeN(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(H)Me, A, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN; (b) NaH, B, DMF; (c) HF-pyridine, MeCN; (d) LiOH, H<sub>2</sub>O, THF.

### Exemplo 1

Ácido 5-[(S)-3-[4-(1-Hidróxi-hexil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-4-ilmetóximetil]-tiofeno-2-carboxílico (5)

Etapas 1: Arilação de 1 para dar 2

- 5 Carbonato de potássio (730 mg, 5,28 mmols) foi adicionado para uma solução de (S)-4-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (1, preparado a partir de cloridrato de metila éster de D-serina de acordo com os procedimentos de Sibi and Renhowe *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7407-7410, 371 mg, 3.17 mmol) e brometo de arila A (980 mg, 2,64 mmols) (veja Pedido de Patente
- 10 Provisório No 60/742.779, depositado no dia 6 de dezembro de 2005, que está expressamente incorporado aqui a seguir por referência) em MeCN (6 mL). Iodeto de cobre (I) e N,N'-dimetiletlenodiamina foram depois adicionados e o frasco da reação foi preenchido com um condensador de refluxo. A mistura da reação foi aquecida em refluxo durante 3 dias, depois resfriada
- 15 até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc e filtrado através de celite, lavando com excesso de EtOAc. O filtrado foi concentrado *in*

*vacuo*. A purificação do resíduo bruto por cromatografia de coluna instantânea em 40 g de sílica gel (hexano → EtOAc, gradiente) rendeu 363 mg (34%) do álcool desejado 2.

Etapa 2: Alquilação de 2 para dar 3

5 Hidreto de sódio (60% de dispersão de óleo, 26 mg, 0,65 mmol) foi adicionado a uma solução de álcool 2 (180 mg, 0,44 mmol) em DMF (1,1 mL) a 0 °C. Depois de 5 minutos, a reação foi deixada para aquecer a temperatura ambiente. Depois de 30 minutos a temperatura ambiente, a mistura foi resfriada até – 40 °C e uma solução de brometo B (Preparação 1, 125  
10 mg, 0,53 mmol) em DMF (1,1 mL) foi adicionado através de uma cânula. Depois de 3 horas a – 40 °C, a reação foi esfriada com 1 N HCl (10 mL) e extraída com EtOAc (3x30 mL). Os extratos combinados foram lavados com H<sub>2</sub>O (2x15 mL) e salmoura (20 mL), depois secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados *in vacuo*. A purificação do resíduo bruto por cromatografia de  
15 coluna instantânea em 12 g de sílica gel (hexano → EtOAc, gradiente) redeu 97 mg (39%) do produto desejado 3.

Etapa 3: Desproteção de 3 para dar 4 e 5

HF-piridina (0,25 mL) foi adicionado para uma solução de éter de silila 3 (97 mg, 0,17 mmol) em MeCN (3,4 mL) a 0 °C em um frasco de cintilação de plástico. Depois de 1 hora a 0 °C, a mistura da reação foi deixada para aquecer até a temperatura ambiente. Depois de 30 minutos a temperatura ambiente, a reação foi esfriada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e extraída com EtOAc (3x20 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (10 mL), depois secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados *in*  
25 *vacuo*. A purificação do resíduo bruto por cromatografia de coluna instantânea em 4 g de sílica-gel (hexano → EtOAc, gradiente) rendeu 3 mg (3%) de 3, 6 mg (8%) de fluoreto 5 e 62 mg (80%) de álcool 4.

Etapa 4: Saponificação de 4 para dar 6

30 Hidróxido de lítio aquoso (1 N, 0,3 mL, 0,3 mmol) foi adicionado para uma solução de éster 4 (26 mg, 0,058 mmol) em THF (0,6 mL). Depois de 18 horas a temperatura ambiente, a reação foi acidificada com 1,0 M HCl (2 mL) depois extraída com EtOAc (3 x 10 mL). Os extratos combinados fo-

ram lavados com salmoura (5 mL), secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrados e concentrados *in vacuo*. A purificação do resíduo bruto por cromatografia de coluna instantânea em 4 g de sílica-gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 10\% \text{ MeOH/ CH}_2\text{Cl}_2$ , gradiente) rendeu 24 mg (95%) do composto do título (6).

## 5 Exemplo 2

Ácido 5-{{(S)-3-[4-(1-Fluoro-hexil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-4-ilmetóximetil}-tiofeno-2- carboxílico (7)

Hidróxido de lítio aquoso (1 N, 0,075 mL, 0,075 mmol) foi adicionado para uma solução de éster 5 (6 mg, 0,013 mmol) em THF (0,15 mL).

10 Depois de 18 horas a temperatura ambiente, o solvente foi removido sob um fluxo de nitrogênio, o resíduo foi acidificado com 1,0 M HCl (1 mL) e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 5 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (5 mL), secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrados e concentrados *in vacuo*. A purificação do resíduo bruto por cromatografia de coluna instantânea em 4  
15 g de sílica-gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 10\% \text{ MeOH/ CH}_2\text{Cl}_2$ , gradiente) rendeu 2,5 mg (43%) do composto do título (7).

## Preparação 1

5-bromometil-tiofeno-2-carboxilato de metila (B)

20 Bromo (0,47 mL, 9,12 mmols) foi adicionado para uma solução de imidazol (617 mg, 9,06 mmols) e trifenilfosfina (2,40 g, 9,15 mmols) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) a temperatura ambiente. Uma solução de 5-hidroximetil-tiofeno-2-carboxilato de metila (preparada de acordo com os procedimentos descritos em WO2004/037808; 1,30 g, 7,59 mmols) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) foi depois adicionado. Depois de 10 minutos a temperatura ambiente, a mistura  
25 da reação foi concentrada *in vacuo*. A purificação do resíduo bruto por cromatografia de coluna instantânea em 80 g de sílica-gel (hexano  $\rightarrow$  EtOAc, gradiente) rendeu 1,70 g (95%) do composto do título (B).

30 É previsto que um composto tal como 2 poderá servir como um precursor para análogos dos compostos 6 e 7 que substituem o átomo de oxigênio da cadeia alfa com um átomo de carbono. Isso poderá ser realizado usando os procedimentos que estão no Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos No. 60/777.506, depositado em 28 de fevereiro de 2006,



que está expressamente incorporado por referência aqui a seguir. Outros análogos em que o tiofeno da cadeia de alfa é substituído por um grupo arila ou heteroarila diferente são também previstos.

Além disso, os análogos dos compostos 6 e 7 que substituem o

5 átomo de oxigênio do anel do núcleo com um átomo de enxofre ou um átomo de nitrogênio, são também previstos. Análogos de material de partida de 1 que devem ser usados para preparar esses compostos são (S)-4-hidroximetiltiazolidin-2-ona e 1-benzil éster 4-metila éster (R)-2-oxo-imidazolidina-1,4-diácido carboxílico. (S)-4-Hidroximetiltiazolidin-2-ona deve-

10 rá ser preparado a partir de D-cisteína de acordo com os procedimentos descritos por Han et al., WO2004/019938. 1-benzil éster 4-metila éster (R)-2-Oxo-imidazolidina-1,4-diácido carboxílico deverá ser preparado a partir de (R)-N-Cbz-asparagina (derivado de D-asparagina) de acordo com os procedimentos descritos por Saijo et al., *Chem. Pharm. Bull.* 1980, 28, 1459-1467.

15 No caso de tiazolidinona, os procedimentos descritos acima para o caso de oxazolidinona se aplicarão diretamente. Outras condições de arilação, tais como aquelas catalisadas por complexos de paládio são também previstas. Adicionalmente, poderá ser vantajosos proteger o álcool livre de (S)-4-hidroximetiltiazolidin-2-ona antes da reação de arilação, possivelmente quan-

20 to ao seu éter de silila. Essas condições foram descritas anteriormente (Pedido de Patente Provisória dos Estados Unidos No. 60/660.740, depositada em 10 de março de 2005, que é agora o documento prioritário para o Pedido PCT No. 2006/007797, depositado em 6 de março de 2006, ambos os quais são expressamente incorporados por referência aqui a seguir; e Pedido de

25 Patente Provisória dos Estados Unidos No. 60/777.506, depositado em 28 de fevereiro de 2006, que é expressamente incorporado por referência aqui a seguir). No caso de imidazolidinona, alguns procedimentos adicionais poderão ser requeridos. Dessa maneira, depois da arilação do nitrogênio do anel de núcleo, a porção de éster de metila será seletivamente reduzida para

30 o derivado de hidroximetila usando  $\text{NaBH}_4$  em EtOH. Depois da elaboração da cadeia de alfa, a hidrólise alcalina da porção de C-1 éster deverá também remover o grupo Cbz do átomo de nitrogênio do anel de núcleo. A re-

esterificação do ácido C-1 com diazometano então terá permissão para alquilação ou acilação ou sulfonilação seletiva do átomo de nitrogênio do anel de núcleo. A re-hidrólise (usando esterase se necessário para seletividade) renderá então, se desejado, o ácido C-1.

## 5 Métodos de Ensaio Biológico

### Dados de Ligação

#### K<sub>i</sub>

Experimentos de ligação de competição são realizados em um meio contendo solução de sal balanceada de Hank, Hepes 20 mM, pH 7,3, membranas (proteína ~60 µg) ou células de  $2 \times 10^5$  a partir de células HEK 293 estavelmente expressando receptores EP2 de ser humano, [<sup>3</sup>H]PGE2 (10 nM) e várias concentrações de compostos de teste em um volume total de 300 µl. As misturas de reação são incubadas a 23 °C por 60 minutos, e são filtradas outra vez em filtros Whatman GF/B sob vácuo. Os filtros são lavados três vezes com 5 ml de tampão resfriado por gelo contendo 50 mM Tris/HCl (pH 7,3). A ligação não específica é estimada na presença de excesso não rotulado de PGE2 (10 µM). Os dados de ligação adequados ao modelo de ligação para uma classe única de sítios de ligação, usando análise de regressão não linear. Os valores de IC<sub>50</sub> dessa maneira obtidos são convertidos para K<sub>i</sub> usando a equação de  $K_i = (IC_{50} / (1 + [L]/K_D))$  em que [L] representa a concentração de PGE2 (10 nM) e K<sub>D</sub> a dissociação constante para [<sup>3</sup>H]PGE2 em receptores EP2 de seres humanos (40 nM).

#### Ligação Radioligante

#### Células Estavelmente Expressando EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>4</sub> e Receptores de FP

As células HEK-293 estavelmente expressando o receptor de FP de ser humano ou felino, ou receptores EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, ou EP<sub>4</sub> são lavados com tampão TME, raspadas do fundo dos frascos, e homogeneizadas durante 30 segundos usando um politron Brinkman PT 10/35. O tampão TME é adicionado para alcançar um volume final de 40 ml nos tubos centrífugos (a composição de TME é 100 mM base TRIS, 20 mM MgCl<sub>2</sub>, 2M EDTA; 10N HCl é adicionado para alcançar um pH de 7,4).

A célula homogeneizada é centrifugada a 19000 r.p.m. por 20 min

a 4° C usando rotor Beckman Ti-60. A pelete resultante é ressuspensa em um tampão TME para dar uma concentração de proteína final 1 mg/ml, como determinado pelo ensaio de Biorad. Os ensaios de competição de ligação radioligante vs. [<sup>3</sup>H]-17 -fenila PGF<sub>2α</sub> (5 nM) são realizados em um volume de 100µl por 60 minutos. As reações de ligação são iniciadas pela adição da fração de membrana de plasma. A reação é terminada pela adição de 4 ml de tampão TRIS-HCl resfriado por gelo e filtragem rápida através de filtros de fibra de vidro GF/B usando uma ceifadora de células Brandel. Os filtros são lavados 3 vezes com tampão de resfriamento por gelo, e secados no forno por uma hora.

[<sup>3</sup>H]-PGE<sub>2</sub> (atividade específica 180 Ci mmols) é usada como radioligante para receptores EP. [<sup>3</sup>H] 17-fenila PGF<sub>2α</sub> é empregado para estudos de ligação de receptor FP. Estudos de ligação empregando receptores de EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>4</sub> e FP são realizados em duplicata em pelo menos três experimentos separados. Um volume de ensaio de 200µl é usado. As incubações são por 60 minutos a 25°C e são terminadas pela adição de 4 ml de resfriamento por gelo 50 mM TRIS-HCl, seguido por filtragem rápida através de filtros Whatman GF/B, e três lavagens adicionais de 4 ml em uma ceifadora de célula (Brandel). Os estudos de competição são realizados usando uma concentração final de 5 nM [<sup>3</sup>H]-PGE<sub>2</sub>, ou 5 nM [<sup>3</sup>H] 17-fenil PGF<sub>2α</sub> e uma ligação não específica determinada com 10<sup>-5</sup>M de PGE<sub>2</sub> não rotulado ou 17-fenil PGF<sub>2α</sub> de acordo com o estudo do sub-tipo de receptor.

#### MÉTODOS PARA ESTUDOS DE FLIPR®

##### (a) CULTURA DE CÉLULA

Células HEK-293(EBNA), estavelmente expressando um tipo ou subtipo de receptores de prostaglandina recombinante de ser humano (receptores de prostaglandina expressos: hDP/Gqs5; hEP<sub>1</sub>; hEP<sub>2</sub>/Gqs5; hEP<sub>3A</sub>/Gqi5; hEP<sub>4</sub>/Gqs5; hFP; hIP; hTP), são cultivados em pratos de cultura de 100 mm em meio de DMEM de glicose alta contendo 10% de soro bovino fetal, 2 mM l-glutamina, 250µg/ml de geneticina (G418) e 200 µg/ml de higromicina B como marcadores de seleção, e 100 unidades/ml de penicilina G, 100 µg/ml de estreptomicina e 0,25 µg/ml de amfotericina B.

(b) ESTUDOS DE SINAL DE CÁLCIO NO FLIPR®

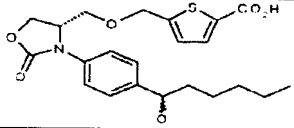
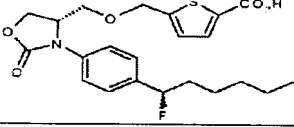
As células são semeadas a uma densidade de  $5 \times 10^4$  células por cavidade em Biocoat® Poli-D-lisina-revestida black-wall, placas de 96 cavidades de fundo claro (Becton-Dickinson) e deixadas para ligar durante a noite em uma incubadora a 37°C. As células são depois lavadas duas vezes com tampão HBSS-HEPES (Solução de Sal Balanceada de Hanks sem bicarbonato e fenol vermelho, 20 mM HEPES, pH 7.4) usando uma lavadora de placa Denley Cellwash (Labsystems). Depois de 45 minutos de cargação de corante no escuro, usando o corante sensível ao cálcio Fluo-4 AM em uma concentração final de 2  $\mu$ M, as placas são lavadas quatro vezes com tampão HBSS-HEPES para remover o excesso de corante deixando 100  $\mu$ l em cada cavidade. As placas são re-equilibradas até 37°C por alguns minutos.

As células são excitadas com um laser Argon a 488 nm, e a emissão é medida através de um filtro de emissão de banda larga de 510-570 nm (FLIPR®, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Uma solução de fármaco é adicionada em um volume de 50  $\mu$ l para cada cavidade para dar a concentração final desejada. O aumento de pico em intensidade de fluorescência é registrado para cada cavidade. Em cada placa, quatro cavidades cada serviram como controles negativo (tampão HBSS-HEPES) e positivo (agonistas padrão: BW245C (hDP); PGE<sub>2</sub> (hEP<sub>1</sub>; hEP<sub>2</sub>/Gqs5; hEP<sub>3A</sub>/Gqi5; hEP<sub>4</sub>/Gqs5); PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  (hFP); carbaciclina (hIP); U-46619 (hTP), dependendo do receptor). A mudança de fluorescência de pico em cada cavidade contendo fármaco é depois expressa em relação aos controles.

Os compostos são testados em um formato de produtividade operacional alta (HTS) ou resposta de concentração (CoRe). No formato HTS, quarenta e quatro compostos por placa são examinados em duplicatas em uma concentração de  $10^{-5}$ M. Para gerar curvas de resposta de concentração, quatro compostos por placa são testados em duplicatas em uma faixa de concentração entre  $10^{-5}$  e  $10^{-11}$  M. Os valores de duplicata são médios. Tanto no formato, HTS ou CoRe cada composto é testado em pelo menos 3 placas separadas usando células de passagens diferentes para dar

um  $n \geq 3$ .

Resultados para exemplos de compostos são mostrados abaixo.

Estrutura	Dados de EP2			Dados de EP4		Outros Receptores					
	817	14	2711	NA		NA	NA	995	NA	NA	<10000
		13	1043								

### Pressão Intraocular (IOP)

Estudos de pressão intraocular em cães envolvem pneumato-

5 nometria realizada em cães Beagle conscientes, de ambos os sexos (10-15 kg). Os animais permaneceram conscientes durante todo o tempo do estudo e são cuidadosamente reprimidos a mão. Os fármacos são administrados topicamente em um olho como uma gota de 25  $\mu$ L de volume, o outro olho recebe 25  $\mu$ L de veículo (0,1% de polissorbato 80:10 mM TRIS) como um

10 controle. É usado proparacaína (0,1%) para a anestesia da córnea durante a tonometria. A pressão intraocular é determinada logo antes da administração do fármaco em 2, 4 e 6 horas depois disso em cada dia do estudo de 5 dias. O fármaco é administrado imediatamente após a primeira leitura da IOP (PI-O).

15 Os compostos descritos úteis para o tratamento de glaucoma, hipertensão ocular, doença do intestino inflamatória, e outras doenças ou condições são descritos aqui a seguir.

A descrição anterior dos detalhes especifica métodos e composições que podem ser empregados para a prática da presente invenção, e

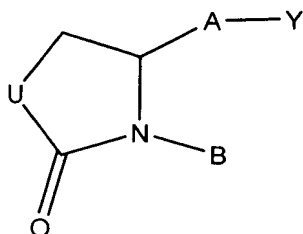
20 representa o melhor modo observado. Entretanto, é evidente para a pessoa versado na técnica que outros compostos com as propriedades farmacológicas desejadas podem ser preparados de uma maneira análoga, e que os compostos descritos podem também ser obtidos a partir de compostos de partida diferentes através de reações químicas diferentes. Similarmente,

25 composições farmacêuticas diferentes podem ser preparadas e usadas com

substancialmente o mesmo resultado. Desse modo, por mais detalhado que o anterior pode aparecer no texto, não deverá ser considerado como limitante do escopo total deste; ao invés disso, o âmbito da presente invenção é para ser governado somente pela consideração legal das reivindicações em  
5 anexo.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo a fórmula



ou um sal, pró-fármaco, ou um metabólito do mesmo farmaceuticamente aceitável;

5 em que

Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter da mesma compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

10 A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 a 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído com S ou O;

15 U é O, S,  $NR^1$ , em que  $R^1$  é H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-7}$  acila, benzoíla, bifenilacila,  $C_{1-6}$  sulfonila, fenilsulfonila, bifenilsulfonila, trifluorometilacila, ou trifloíla; e B é arila ou heteroarila.

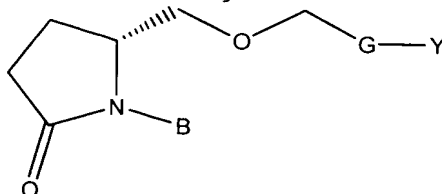
2. Composto da reivindicação 1, em que B is fenila.

3. Composto da reivindicação 2, em que B é alquilfenila.

4. Composto da reivindicação 2, em que B é *p-t*-butilfenila.

20

5. Composto da reivindicação 1 tendo a fórmula

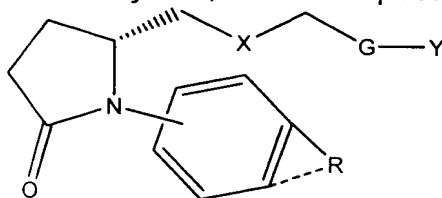


ou um sal, pró-fármaco, ou um metabólito do mesmo farmaceuticamente aceitável;

em que G é 1,3-interarileno ou interheteroarileno, ou  $-(CH_2)_3-$ .

6. Composto da reivindicação 5, em que B é fenila.

7. Composto da reivindicação 6, em que G é intertienileno.  
 8. Composto da reivindicação 7, em que B é hidróxilquilfenil.  
 9. Uso da reivindicação 1, o dito composto tendo a fórmula

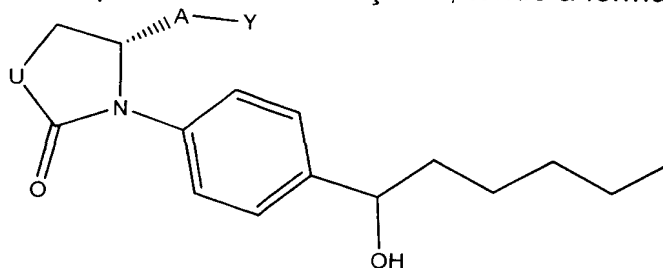


ou um sal, pró-fármaco, ou um metabólito do mesmo farmaceuticamente aceitável;

em que a linha pontilhada indica a presença ou ausência de uma ligação;  
 R é hidrocarbila ou hidróxihidrocarbila tendo de 1 a 12 átomos de carbono;  
 X é CH<sub>2</sub>, O, ou S; e

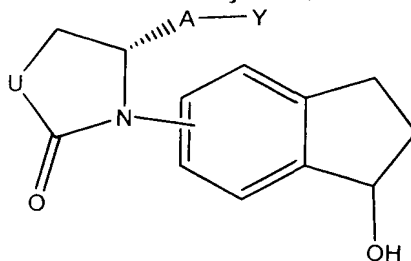
G é 1,3-interarileno ou interheteroarileno, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-.

10. Composto da reivindicação 9, em que G é intertienileno.  
 11. Composto da reivindicação 10, em que X é CH<sub>2</sub>.  
 12. Composto da reivindicação 10, em que X é O.  
 13. Composto da reivindicação 1, tendo a fórmula



ou um sal ou pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

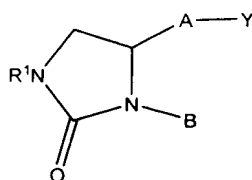
14. Composto da reivindicação 1, tendo a fórmula



ou um sal ou pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

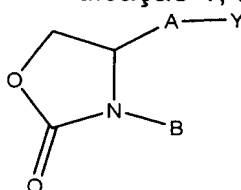
15. Composto da reivindicação 1, tendo a fórmula





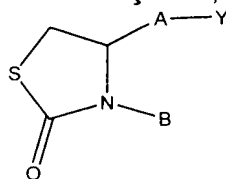
ou um sal ou pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

16. Composto da reivindicação 1, tendo a fórmula



ou um sal ou pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

17. Composto da reivindicação 1, tendo a fórmula



5 ou um sal ou pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável;

18. Composto da reivindicação 1, selecionado de:

5-(((3-(4-(1-hidroxiexil)fenil)-2-oxooxazolidin-4-il)metóxi)metil)tiofeno-2-carboxilato de (S)-metila;

5-(((3-(4-(1-fluoroexil)fenil)-2-oxooxazolidin-4-il)metóxi)metil)tiofeno-2-

10 carboxilato de (S)-metila;

(S)-5-(((3-(4-(1-hidroxiexil)fenil)-2-oxooxazolidin-4-il)metóxi)metil)tiofeno-2-ácido carboxílico; e

(S)-5-(((3-(4-(1-fluoroexil)fenil)-2-oxooxazolidin-4-il)metóxi)metil)tiofeno-2-ácido carboxílico.

15 19. Método de reduzir a pressão intraocular compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 para um olho de um mamífero com necessidade do mesmo.

20 20. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 na fabricação de um medicamento para a redução da pressão intraocular em um mamífero.

21. Composição compreendendo uma quantidade terapêutica-

mente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, em que a dita composição é oftalmicamente aceitável.

•

-

•

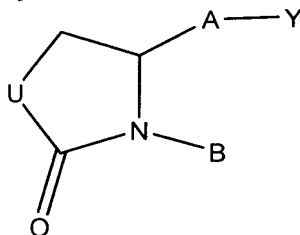
-

-

## RESUMO

Patente de Invenção: **"LACTÂMICOS GAMA SUBSTITUÍDOS COMO AGENTES TERAPÊUTICOS"**.

A presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula



- 5 ou um sal ou um pró-fármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável é descrito aqui a seguir. Y, A, e B são como descrito aqui. Métodos, composições e medicamentos relacionados a esses compostos são também descritos.